INFEKTIONEN MIT VIREN DER HERPESGRUPPE BEI KINDERN MIT MALIGNEN ERKRANKUNGEN UNTER IMMUNSUPPRESSIVER BEHANDLUNG: SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Elisabeth Elsner

1981

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

INFEKTIONEN MIT VIREN DER HERPESGRUPPE BEI KINDERN MIT MALIGNEN ERKRANKUNGEN UNTER IMMUNSUPPRESSIVER BEHANDLUNG: SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Elsner
aus
Söcking
im Jahr 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	: Prof. Dr. Peter Peller
Mitberichterstatter	: Prof. Dr. Klaus Betke
Dekan	: Prof. Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung	: 12.2.81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gliederung

1. Einleitung und Fragestellung

2. Eigene Untersuchungen: Patienten, Material, Methodik

3. Ergebnisse
3.1. Zytomegalievirus
3.2. Epstein-Barr-Virus
3.3. Herpes simplex-Virus
3.4. Varizella-Zoster-Virus
3.5. Übersicht über die serologischen Befunde
3.6. Stellenwert von Virusinfektionen in der Gesamtheit infektiöser Erkrankungen bei Patienten unter Immunsuppression

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturnachweis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0010

1. Einleitung und Fragestellung

Bedeutung von Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten

Die erhöhte Infektanfälligkeit bei Patienten unter Immunsuppression ist allgemein bekannt. Vor allem für die Viren der Herpesgruppe liegen Berichte über gefährliche Infektionsverläufe vor. Gefürchtet sind besonders Varizellen-Zosterinfektionen (7,27,28,39,73) mit zum Teil ungewöhnlichem Verlauf (90). In einer Studie von Feldmann und Mitarbeitern (28) liegt die Letalität zostererkrankter Tumorpatienten bei 3 % ; für Patienten, die nie einen Zoster entwickelten, wird dagegen eine Mortalität von nur 0,3 % angegeben.Windpocken verlaufen vor allem bei akuten Leukämien oft schwer (7,27). Es werden bei 7 % der Erkrankten Todesfälle durch Pneumonien beschrieben (27).

Auch bei Herpes simplex-Infektionen finden sich gehäuft Komplikationen (11,41,74,80,82,105).

Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen verlaufen zwar oft unkompliziert, (100) gelegentlich jedoch schwer oder sogar fatal (65,68). Eine gefürchtete Komplikation ist die CMV-Pneumonie (40). Besonders gefährdet sind Leukämiepatienten nach einer Knochenmarkstransplantation.

Nur selten werden dagegen Komplikationen bei Erkrankungen mit Viren der Influenza-, Parainfluenza- und Adenogruppe bzw. mit Mykoplasmen beschrieben (29).

Die Durchseuchung mit dem CMV unterscheidet sich bei einigen malignen Erkrankungen, z.B. M.Hodgkin, nicht von der gesunder Kontrollpersonen (37,60,77). In den Patientengruppen finden sich jedoch höhere Titer (60,77), hauptsächlich bei disseminierten Formen der Lymphogranulomatose.

Ähnliche Verhältnisse wurden bei Patienten mit Leukämien beobachtet (14,77). Demgegenüber wird bei Kindern mit Neuroblastom und Wilms-Tumor (107) bzw. bei Leukämiepatienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Knochenmarks-

transplantation erhalten hatten (75,102), eine erhöhte Infektionsrate gefunden.

Bei Patienten mit Malignomen wurden vielfach serologische Untersuchungen bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) angestellt. Eine gegenüber Kontrollgruppen erhöhte Anzahl seropositiver Patienten findet sich in zahlreichen Tumorgruppen (20,35,38). Bei der akuten lymphatischen Leukämie wird ebenfalls über erhöhte Durchseuchungsraten mit dem EBV berichtet (12,89). Andere Untersucher finden demgegenüber keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppen (44,50,54,60), die Antikörpertiter sind in den Patientengruppen jedoch deutlich höher. Besonders hohe Antikörperspiegel beobachtet man beim Burkitt-Lymphom (BL) und Nasopharyngealkarzinom (NPC) (42,47, 101), ferner bei der Lymphogranulomatose (44,49,50,54,60, 61,93), der chronisch lymphatischen Leukämie (49,55,62), bei lymphozytischen Lymphomen (55), sowie beim Neuroblastom (89).

Auch bei nicht malignen Erkrankungen wie Lupus erythematodes (23,24) und Sarkoidose (51) werden erhöhte EBV-Titer beschrieben. Bei der Sarkoidose sind auch die Antikörperspiegel gegen CMV und Herpes simplex-Virus (HSV) erhöht (104).

Eine onkogene Rolle des EBV wird vor allem für das BL (46,112), eventuell auch für das NPC (45,58) wahrscheinlich gemacht.

Infektionen mit dem HSV kommen gehäuft bei malignen Lymphomen, in erster Linie beim M.Hodgkin vor (4,13,50,52).

Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Erkrankungen treten ebenfalls bei Tumorpatienten häufiger auf (28,36,66,72).Auffallend ist die hohe Zosterrate bei der Lymphogranulomatose (28,36,87,110,111). Auch bei anderen malignen Tumoren und Leukämien wurden Zosterfälle häufiger gesehen, jedoch nie so oft wie beim M. Hodgkin. Bei kindlichen Tumorpatienten sind Zostererkrankungen seltener, dafür aber oft schwerer (28).

Fragestellung

Antikörper gegen zahlreiche Viren sind bei Patienten mit malignen Erkrankungen vielfach bestimmt worden. Es liegen jedoch keine Longitudinalstudien vor, die einzelne Patienten über einen längeren Zeitraum serologisch überwachen und Antikörper gegen alle Herpesviren untersuchen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe serologischer Untersuchungen die Gefährdung von kindlichen Tumor- und Leukämiepatienten durch Infektionen mit Viren der Herpesgruppe festzustellen und somit eine gezielte Prophylaxe, z.B. mit Immunserum zu ermöglichen. Außerdem sollen klinisch diagnostizierte Infektionen, vorwiegend Luftwegsinfekte, durch Virusisolierungen und Titerbestimmungen ätiologisch geklärt und so der Stellenwert von Virusinfekten im Gesamtkatalog infektiöser Erkrankungen bei Patienten unter Immunsuppression ermittelt werden.

Ausgehend von serologischen Ergebnissen und klinischen Befunden wird versucht, Häufigkeit, Verlauf und Schweregrad von Herpesvirusinfektionen zu erarbeiten und die einzelnen Viren einander gegenüberzustellen.

Der Einfluß von Krankheitsaktivität und Intensität der Malignomtherapie (Bestrahlung, Chemotherapie) auf Häufigkeit und Schwere von Viruserkrankungen bzw. auf die Antikörperspiegel wird ebenfalls untersucht. Das serologische Überwachungsprogramm umfaßt CMV, EBV, HSV und VZV.

2. Eigene Untersuchungen: Patienten, Material, Methodik

Patienten

Alter, Diagnose, Überwachungsdauer

Untersucht wurden 85 Kinder im Alter von 1 - 16 Jahren, 48 Jungen und 37 Mädchen. Das Durchschnittsalter lag bei 9,3 Jahren. Die Kinder wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der Leukämien umfaßte 43 Patienten, Mädchen und Jungen waren in gleicher Anzahl vertreten. Die Tumorgruppe setzte sich aus 42 Patienten zusammen, hier überwogen die Jungen mit 64 %. In der Gesamtgruppe bestand zwischen männlichen und weiblichen Patienten kein Altersunterschied.

Über die Häufigkeit und Art der malignen Erkrankungen orientiert Tab. 1:

Tab. 1: Häufigkeit einzelner maligner Erkrankungen im Patientenkollektiv:

Patientengruppe (Anzahl)	Diagnose	Anzahl Patienten
Leukämien (43)	Akute lymphatische L.	36
	Akute myeloische L.	4
	Andere Leukämien	3
Tumoren (42)	M. Hodgkin	6
	Lymphosarkom	4
	Ewing Sarkom	1
	Osteosarkom	5
	Rhabdomyosarkom (RMS)	7
	Wilms-Tumor	5
	Medulloblastom	6
	Neuroblastom	2
	Histiozytäre Tumoren	3
	Hämatologische Erkrankungen	3

Der Gruppe der Medulloblastome wurde auch ein Pinealoblastom zugerechnet, da beide Tumoren nach dem gleichen Schema behandelt werden. Bei den histiozytären Tumoren handelte es sich in je einem Fall um ein Histiozytom, eine Histiozytosis X sowie eine klinisch maligne Sinushistiozytose. Zu den hämatologischen Erkrankungen zählten eine hämolytische und 2 aplastische Anämien, die alle immunsuppressiv behandelt und deshalb mit in die Studie aufgenommen wurden.

Alle Patienten wurden in regelmäßigen, meist 4-6-wöchigen Abständen in der onkologischen Ambulanz kontrolliert und dabei u.a. Blutbild, interkurrente Infekte, Therapiekomplikationen etc. protokolliert.

Das serologische Überwachungsprogramm begann im Dezember 1976 und lief bis Februar 1978. In der Tumorgruppe betrug die durchschnittliche Überwachungsdauer pro Patient 6,3 Monate, bei den Leukämien 7,6 Monate.In diesem Zeitraum wurden alle Infektionskrankheiten registriert und zu den serologischen Ergebnissen in Beziehung gesetzt. Von einer Antikörperbestimmung bis zur nächsten vergingen im Mittel 7 Wochen, in der Tumorgruppe durchschnittlich sechs, bei den Leukämien acht Wochen.

Krankheitsaktivität während des serologischen Überwachungszeitraums

Zu Beginn der serologischen Untersuchungen befanden sich 28 Patienten (33 %) in einem Stadium initialer, intensiver Chemotherapie bzw. Bestrahlung oder sie wurden zur Induktionsbehandlung stationär aufgenommen. 16 Kinder (19%) hatten ein frisches Rezidiv, 41 (48 %) waren in Remission. Während des Untersuchungszeitraums entwickelten 10 Patienten - je 5 aus der Tumor- bzw.Leukämiegruppe - ein Rezidiv bzw. Metastasen.

Therapie maligner Erkrankungen

Bei den meisten Tumorpatienten kam eine Kombination von operativer, radiologischer und zytostatischer Therapie, meist mit Vincristin, Cyclophosphamid, Methotrexat und Adriamycin zur Anwendung. Bei Kindern mit Leukämien wurde eine zytostatische Polychemotherapie sowie eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung durchgeführt.
Die Gruppe "andere Leukämien" wurde wie die akute lymphatische Leukämie (ALL) behandelt. An die Induktionstherapie mit Vincristin, Adriamycin, Asparaginase und Prednison schloß sich ein sogenannter COAP-Zyklus (Cyclophosphamid, Vincristin, Cytosin-Arabinosid, Prednison) an. In der Remissionsphase erhielten die Patienten 6-Mercaptopurin und Methotrexat.

Zur Auswertung wurden - je nach Therapiephase - 3 Gruppen gebildet und getrennt auf Infektionshäufigkeit und -schwere untersucht:

Gruppe 1: Intensive Chemotherapie bzw. Induktion:
Dieser Zeitraum umfaßte 14 % der gesamten Beobachtungszeit.

Gruppe 2: Bestrahlung:
4 % der Gesamt-Überwachungszeit.

Gruppe 3: Erhaltungstherapie:
Diese Phase beanspruchte 82 % des gesamten Beobachtungszeitraums.

Zwischen Leukämie- und Tumorgruppe bestanden keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Dauer einzelner Therapiephasen. Lediglich die Bestrahlungszeit war in der Tumorgruppe insgesamt etwas länger.

Material

Untersuchungsmaterial von Patienten

Während des Überwachungszeitraums wurden insgesamt 400 Patientenseren auf Antikörper gegen Herpesviren geprüft. 197 Proben stammten von Kindern mit Leukämien, 203 von Tumorpatienten. Pro Patient wurden bis zu 11 Seren untersucht. Das Untersuchungsmaterial wurde bis zur Verarbeitung bei -20° C aufbewahrt.

Zusätzlich zu diesem Routine-Überwachungsprogramm wurden - bei gegebener Indikation - insgesamt 82 verschiedene Proben für Virusisolierungen abgenommen. In erster Linie handelte es sich dabei um Rachenabstriche bei Luftwegsinfekten. Bei Leukämiepatienten untersuchten wir 23, in der Tumorgruppe 6 Abstriche. Urin kam meist bei Zytomegalieverdacht zur Untersuchung: 20 Proben stammten von Kindern mit Leukämien, 6 von Tumorpatienten. Darüber hinaus wurden 12 Stuhlproben - 10 davon von Leukämiepatienten - sowie 12mal Liquor (9 Leukämien, 3 Tumoren) auf Zellkulturen verimpft. Von einem Patienten mit ALL kam Rachenspülwasser, Tracheal- und Bronchialsekret zur Untersuchung.

Zellkulturen, Reagentien für Komplementbindungsreaktion (KBR) und Immunfluoreszenztest (IFT)

Zellinien

Viruskultivierungen wurden meist auf embryonalen menschlichen Fibroblasten durchgeführt. Auch HeLa-Zellen, d.h. Zellen eines menschlichen Zervixkarzinoms, kamen zur Anwendung. Als Grundlage für die serologische Bestimmung von Antikörpern gegen das EB-Virus im Immunfluoreszenztest dienten EBV-tragende HRIK-Zellen. Diese Zellinie stammt von einem malignen Burkitt-Lymphom.

Antigene

Zur Bestimmung von Antikörpern gegen CMV, HSV und VZV wurde die Komplementbindungsreaktion eingesetzt. Die hierfür benötigten Antigene stammten vom Institut für medizinische Mikrobiologie des Kantons St. Gallen. Bei der Bestimmung von CMV-IgM-Antikörpern im Immunfluoreszenztest wurde mit auf Fibroblasten kultivierten Viren des Stammes HCMV-AD 169 gearbeitet.

Reagentien für die KBR:

Komplement, Ambozeptor (Antikörper gegen Hammelerythrozyten) und Hammelblut wurden von der Firma Behring bezogen. Positive Referenzseren stammten teilweise von Patienten mit hohen Antikörpertitern, zum Teil wurden sie ebenfalls von der Firma Behring gestellt.

Reagentien für den Immunfluoreszenztest:

Zum Nachweis von IgG- bzw. IgM-Antikörpern gegen das EBV sowie zur CMV-IgM-Bestimmung wurde fluoreszeinkonjugiertes Anti-Human-IgG- bzw. IgM vom Kaninchen verwendet. Dieses Globulinpräparat stammte von der Firma Dakopat (Dako Immunglobulins LTD, Kopenhagen). In jeder EBV-IgG-Titerbestimmung liefen antikörperpositive und -negative Kontrollseren von Patienten mit bekanntem Antikörpertiter mit.

Methodik

Virusisolierungen

Material von Rachenabstrichen wurde mit 0,3 ml Antibiotikalösung, 15 µg Refobacin und Moronal versetzt, 10 Minuten bei 4500 g zentrifugiert und vom Überstand nach einstündiger Inkubation 0,2 ml auf Fibroblasten- und He-La-Zellkulturen verimpft.

Von Urinproben wurden ca. 8 ml mit 50 Einheiten Penicillin/Streptomycinlösung und 10 µg Refobacin gemischt, bei Trübung zentrifugiert und nach Einstellung des pH-Werts auf 7,2 0,2 ml auf Fibroblasten gegeben. Nach einstündiger Inkubation bei 37° C wurden die Kulturen mit 2 ml Medium, welches mit 2 % Kälberserum versetzt war, gefüttert.

Stuhlproben wurden in 3 ml Medium mit 2 % Kälberserumzusatz vermischt mit 15 µg Refobacin, Moronal und Antibiotikalösung. Nach insgesamt 30-minütigem Zentrifugieren bei 4500 g wurden 0,2 ml auf Fibroblasten verimpft und wie Urinkulturen weiterbehandelt.

Vom Liquor wurden 0,2 ml direkt auf Fibroblasten gegeben.

Die Virusidentifizierung erfolgte im Neutralisationstest mit spezifischen Antiseren.

Komplementbindungsreaktion

Bei der KBR kam eine Mikromethode zur Anwendung. Eine Volumeneinheit entsprach dabei 0,025 ml. Positive Seren wurden austitriert in einer geometrischen Verdünnungsreihe, d.h. für die Verdünnung 1:2 wurde eine Einheit Serum mit einer Einheit Puffer vermischt, für die 1:4-Verdünnung von dieser Mischung ein Tropfen (0,025 ml) auf eine Einheit Puffervorlage überdilutiert etc. Nach Herstellung der Verdünnungsreihe wurden je eine Einheit Antigen und Komplement zugesetzt. Die optimale Komplementverdünnung war für

jedes Antigen durch Austestung in Vorversuchen ermittelt. Das im Patientenserum vorhandene Komplement wurde durch 1/2-stündige Inkubation bei 56° C inaktiviert.

Der so hergestellte Testansatz wurde vorsichtig geschüttelt und über Nacht bei +4° C aufbewahrt.

Am nächsten Tag wurde aus einer 50 %-igen Lösung von gewaschenen Hammelerythrozyten der Hämatokrit bestimmt und eine 1,5 %-ige Erythrozytenlösung zubereitet. Diese Lösung wurde im Verhältnis 1:1 mit Ambozeptor in einer Konzentration von 1:1000 gemischt und 15 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Von der fertigen Lösung des hämolytischen Systems wurden je 2 Einheiten den Testansätzen zugesetzt.

Zum Ausschluß von antikomplementärer Aktivität liefen in jedem Ansatz Kontrollen für Patientenserum, Puffer, hämolytisches System und Hammelzellen mit. Zudem wurde die richtige Einstellung der Komplementverdünnung durch Mitführen eines Testansatzes mit 2, 1, und 0,5 Komplementeinheiten überprüft.

Die fertigen Testansätze wurden eine Stunde bei 37° C inkubiert, zwischendurch einmal geschüttelt und anschließend abgelesen.

Immunfluoreszenztest

Eine Suspension von HRIK-Zellen wurde als dünner Zellrasen auf Mikroobjektträger ausgestrichen. Die getrockneten Ausstriche wurden 10 Minuten in Azeton fixiert und bei -20° C bis zur Färbung gelagert. Für IgM-Färbungen mußten die Zellen mit Isopentan (Roth) 99 Mol% bei -160° C (flüssiger Stickstoff) zwei Minuten lang fixiert werden.

Im EBV-IgG-Test wurden geometrische Verdünnungsreihen der Patientenseren auf der Basis einer 1:10-Mischung hergestellt. Phosphatpuffer mit einem pH von 7,2 diente als Verdünnungsflüssigkeit. Je ein Tropfen der Serumverdünnungen wurde auf ein Objektträgerfeld gegeben und 30 Mi-

nuten bei 37° C in einer feuchten Kammer inkubiert. Die Objektträger wurden anschließend 2mal 10 Minuten in Phosphatpuffer gewaschen, getrocknet und mit je einem Tropfen IgG-Fluoreszeinlösung versetzt. Anschließend wurde nochmals eine halbe Stunde inkubiert und 2mal 10 Minuten gewaschen.Ein Gemisch von 2 Teilen Phosphatpuffer und einem Teil Glyzerin diente zur Einbettung der getrockneten Ausstriche.

Die IgM-Färbung entsprach im Prinzip dem IgG-Immunfluoreszenztest. Hier wurden aber nur 1:10-Verdünnungen hergestellt und positive Ergebnisse nicht austitriert. Die Inkubationszeiten waren mit 3 Stunden wesentlich länger.

Die Ablesung erfolgte mit dem Mikroskop M 12 der Firma Wild-Heerburg (Schweiz). Es wurden ein FITC-Blaulicht-Erregerfilter und ein Filter BG 23/2 sowie eine Quarzjodlampe mit 12 V/100 W verwendet. Als Titer wurde - wie auch in der KBR - die Verdünnungsstufe angegeben, die gerade noch ein positives Ergebnis zeigte. Als Serokonversion galt ein vierfacher Titeranstieg von einem Wert unterhalb der Nachweisgrenze (KBR: 1:2, IFT: 1:10) auf mindestens 1:16 (KBR) bzw. 1:80 (IFT).

3. Ergebnisse

3.1. Zytomegalievirus

Serologische Befunde

Zu Beginn der serologischen Überwachung reagierten nur 16 Patienten in der CMV-KBR positiv. In der Tumorgruppe lag die Rate positiver Ergebnisse deutlich höher als bei den Leukämien, wo nur in 4 Fällen Antikörper gefunden wurden.

Im weiteren Verlauf traten insgesamt 3 Serokonversionen auf, alle in der Leukämiegruppe. In 2 Fällen stiegen die Antikörperspiegel von einem Wert unterhalb der Nachweisgrenze (<1:2) auf einen Titer von 1:32, in einem Fall wurde ein Maximalwert von 1:512 erreicht. Bezieht man die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Serokonversionen mit ein, so ergibt sich eine Gesamtrate seropositiver Kinder von 22 %. In der Gruppe antikörperpositiver Patienten befanden sich etwas mehr Mädchen als Jungen. Altersunterschiede, welche diese Differenzen erklären könnten, bestanden zwischen Jungen und Mädchen nicht.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Verteilung antikörperpositiver Patienten in beiden Gruppen und ihre relative Häufigkeit in den Untergruppen:

Tab. 2: Verteilung CMV-positiver Patienten in der Tumorgruppe

Untergruppe	Gesamtzahl	Anzahl initial pos. Patienten	Serokonversionen
M. Hodgkin	6	2	0
Tumoren des Nervengewebes	8	3	0
Sarkome	17	5	0
Wilms-Tumor	5	0	0
Sonstige	6	2	0
Gesamt	42	12	0

Tab.3: Verteilung CMV-positiver Patienten in der Leukämiegruppe

Untergruppe	Gesamtzahl	Anzahl initial pos. Patienten	Serokonversionen
ALL	36	3	2
AML°	4	1	0
AUL+	1	0	1
Sonstige	2	0	0
Gesamt	43	4	3

°AML = Akute myeloische Leukämie

+AUL = Akute undifferenzierte Leukämie

Als Maß für die Höhe der Antikörperspiegel diente der geometrische Titermittelwert (GMT). Dieser Wert wurde durch Addition der Logarithmen aller positiven Testergebnisse, anschließende Mittelwertbildung und Delogarithmierung des Ergebnisses berechnet.Nicht in die Berechnung eingeschlossen wurden Serokonversionen, da ihre Berücksichtigung das Querschnittsbild zwangsweise verfälscht hätte. Als Gesamt-GMT ergab sich 1:14, mit einer Streubreite von 1:2 bis 1:256. Für die Tumor- und Leukämiegruppe wurden getrennt analoge GMT errechnet. Bei den Leukämien lag dieser Wert deutlich höher als in der Tumorgruppe, die nur einen GMT von 1:11 erreichte.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Häufigkeitsverteilung der CMV-Titer in der Tumor- bzw. Leukämiegruppe (s. S.14).

Kinder mit Tumoren des Nervengewebes wiesen innerhalb ihrer Gruppe mit 1:18 einen auffallend hohen Wert auf, gefolgt von Sarkompatienten mit 1:12. Bei Kindern mit M. Hodgkin wurde nur ein GMT von 1:9 erreicht. Ob hohe Antikörpertiter bei bestimmten Tumoren gehäuft vorkommen, konnte anhand der kleinen Patientenzahlen nicht beurteilt werden. Die Intensität der Tumortherapie schien keinen Ein-

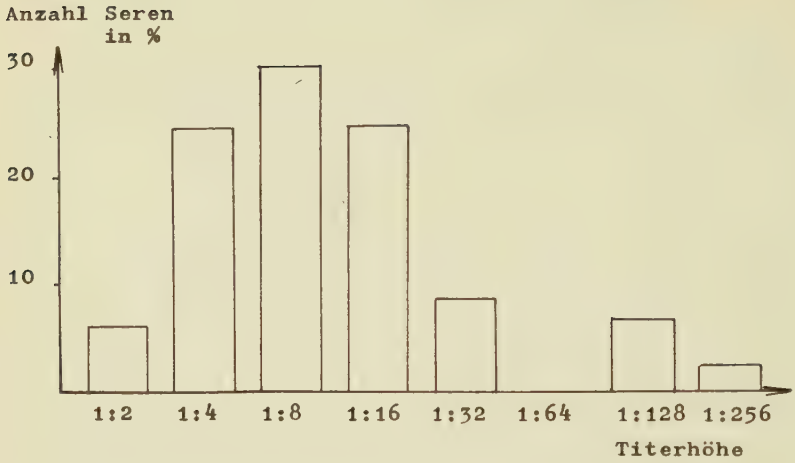


Abb.1: Häufigkeitsverteilung CMV-antikörperpositiver Seren bei Tumoren (ohne Serokonversionen)

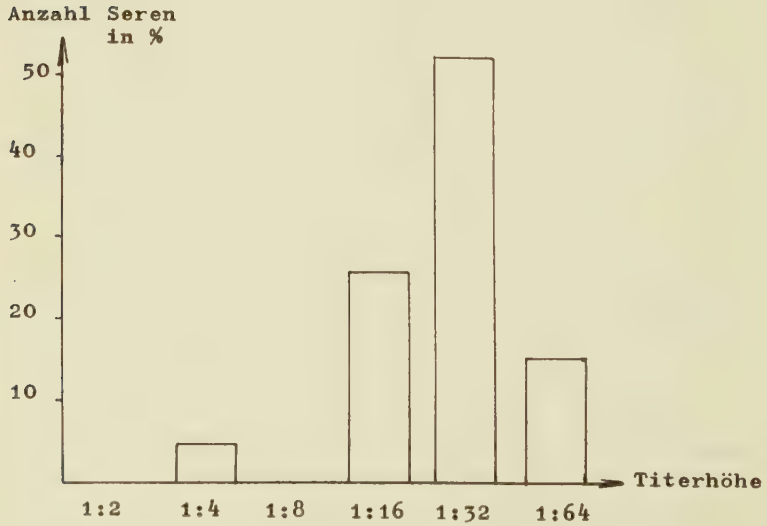


Abb.2: Häufigkeitsverteilung CMV-positiver Seren bei Leukämien (ohne Serokonversionen)

fluß auf die Höhe der Antikörpertiter auszuüben.

In der Leukämiegruppe war die Beurteilung von Einflußfaktoren auf die Titerhöhe nicht möglich, da nur bei 7 Patienten Antikörper gegn CMV nachweisbar waren bzw. wurden.

Während des Beobachtungszeitraums blieben die Antikörperspiegel bemerkenswert konstant. Titer, die sich von einer Untersuchung zur nächsten um weniger als zwei Stufen veränderten, wurden als stabil gewertet. (Diese Definition gilt auch für Untersuchungen über EBV, HSV und VZV).

In der Tumorgruppe zeigten sich bei 2 Kindern Schwankungen: In einem Fall fiel der Antikörperspiegel von einem niedrigen Niveau unter die Nachweisgrenze ab, ein Mädchen wies einen Anstieg über 3 Stufen von 1:4 auf 1:32 auf. Dabei bestand klinisch kein Anhalt für eine CMV-Infektion. Eine generelle Veränderung der Immunitätslage bestand nicht, da sich Antikörpertiter gegen andere Herpesviren zur gleichen Zeit nicht änderten. Das Mädchen wurde wegen eines M. Hodgkin bestrahlt.

In der Leukämiegruppe fanden sich nur bei einem initial seronegativen Kind Titerschwankungen: Nach der Serokonversion zunächst ein Abfall über 2 Stufen, später wieder ein Anstieg über 4 Stufen. Auch in diesem Fall konnte eine Veränderung der Gesamt-Immunitätslage ausgeschlossen werden. Der Titerabfall korrelierte mit einer Bestrahlung des ZNS, zur Zeit des Wiederanstiegs wurde eine remissionserhaltende Chemotherapie durchgeführt.

Die Rolle von Bluttransfusionen für Zytomegalieinfektionen

In der Leukämiegruppe fand sich bei 32 Kindern eine sichere Transfusionsanamnese. Nur 6 dieser Patienten hatten nachweisbare CMV-Antikörper (19 %). Bei 4 Kindern lagen Durchseuchungstiter vor, d.h. Antikörperspiegel, die nicht durch eine akute Infektion bedingt waren, sondern von

einer früheren Auseinandersetzung mit dem Virus stammten. In 2 Fällen handelte es sich um eine Serokonversion, die in zeitlichem Zusammenhang zur Transfusion stand: Der Abstand zwischen Blutübertragung und Serokonversion betrug in einem Fall 7, im anderen 8 Wochen.

10 Patienten mit akuten Leukämien hatten im Verlauf ihrer Erkrankung keine Transfusion erhalten. Bei einem Kind aus dieser Gruppe trat eine Serokonversion auf, eine Blutübertragung konnte in diesem Fall mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

In der Tumorgruppe hatten nur 7 Patienten eine positive Transfusionsanamnese, 2 davon wiesen in der KBR Antikörper auf.

Ein Patient hatte seit Überwachungsbeginn hochpositive Titer, in seinem ersten Serum waren auch IgM-Antikörper gegen das CMV nachweisbar. Eine Virusübertragung erschien in diesem Fall denkbar, weil das Kind mehrfach Blut erhalten hatte. Da schon im ersten Serum des Patienten CMV-Antikörper nachweisbar waren, ließ sich die Inkubationszeit nicht bestimmen.

Von den 24 Patienten, bei denen keine Transfusion dokumentiert war, aber aufgrund größerer Operationen wahrscheinlich schien, hatten 4 Kinder (16 %) CMV-Durchseuchungstiter.

In den übrigen 11 Fällen konnte eine Blutübertragung aufgrund vollständiger Angaben ausgeschlossen werden. 6 dieser Patienten (55 %) hatten CMV-Antikörper, es lag allerdings keine Akutinfektion vor.

Da der Zeitpunkt der Serokonversion bei den meisten Kindern unbekannt ist, können nur die 3 Akutinfektionen während des Beobachtungszeitraums zur Beurteilung der Rolle von Transfusionen herangezogen werden. Bei 2 dieser Patienten liegt ein Kausalzusammenhang zwischen Blutübertragung und CMV-Serokonversion nahe.

Klinische Befunde bei CMV-seropositiven Patienten

Bei den 12 seropositiven Tumorpatienten handelte es sich in 11 Fällen um Durchseuchungstiter. Bei einem Patienten, dessen Antikörperspiegel sich zwischen 1:16 und 1:32 bewegte, wurde ein Immunfluoreszenztest zum Nachweis von IgM-Antikörpern durchgeführt, der aber negativ ausfiel. Bei der Patientin M.U. mit M. Hodgkin, deren Titer von 1:4 auf 1:32 stieg, fand sich klinisch kein Anhalt für eine akute CMV-Infektion, auch Blut war vor dem Antikörperanstieg nicht transfundiert worden. IgM-Antikörper konnten wegen zu geringer Serummengen nicht bestimmt werden. Auch dieser Fall wurde zu den Durchseuchungen gerechnet.

Das Kind Sch. H. hatte als einziger Patient zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung eine serologisch diagnostizierbare Zytomegalieinfektion. In der Komplementbindungsreaktion ergab sich ein Titer von 1:256, der IgM-Immunfluoreszenztest fiel positiv aus. Klinisch bestanden bei dem Kind Fieber, Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis sowie zervikale Lymphknotenschwellungen. Im Thorax-Röntgenbild zeigten sich betonte Hili.Eine Virusübertragung durch Transfusion ist zu diskutieren (vgl. S. 16).
Bei den 7 antikörperpositiven Leukämiepatienten lagen in 4 Fällen Durchseuchungstiter vor. Bei 2 Kindern fand sich in der Vorgeschichte kein Anhalt für eine CMV-Infektion. Zwei Jungen dagegen wiesen mögliche Symptome der Virusinfektion auf:

Der 3-jährige K.S. hatte rezidivierende Fieberschübe, eine Hepatosplenomegalie und erhöhte Transaminasen. Es fand sich kein Anhalt für einen Infekt der oberen Luftwege oder eine Pneumonie. Das Kind hatte mehrere Transfusionen erhalten. Hepatitis B-Antigen wurde im Serum nicht nachgewiesen. Die CMV-Antikörperspiegel bewegten sich zwischen 1:32 und 1:64. Ein CMV-IgM-Test zum Nachweis oder Ausschluß einer Akutinfektion konnte wegen zu geringer Serummengen nicht durchgeführt werden.

Der Patient H.R. zeigte in der KBR konstant erhöhte Antikörperspiegel von 1:32 bis 1:64. Der IgM-Immunfluoreszenztest fiel immer negativ aus. Ein halbes Jahr vor der ersten serologischen Untersuchung hatte der Patient eine Pneumonie, bei der Pneumocystis carinii nachgewiesen werden konnte. Auch die Transaminasen waren längere Zeit erhöht. Der Patient erhielt allerdings Methotrexat, Cyclophosphamid und 6-Mercaptopurin. Von all diesen Substanzen ist eine hepatotoxische Wirkung bekannt.

Die 3 Patienten, bei denen Serokonversionen auftraten, zeigten alle Symptome einer infektiösen Erkrankung:

Das Mädchen K.H. hatte zuerst Fieber, es bestand eine leichte Leukozytose bei normalem Differentialblutbild. Später bekam das Kind Husten, Schnupfen, Otitis, Sinusitis, Pharyngitis und eine Pneumonie. Da das Mädchen immer wieder Fieber hatte, wobei CMV-IgM-Antikörper nachweisbar blieben, wurde 14 Tage lang Isoprinosin gegeben. Diese Substanz besitzt eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem. Das Mädchen erhielt auch einmal γ-Globulin. Die Chemotherapie wurde währenddessen unterbrochen. In der KBR stiegen die Antikörperspiegel auf maximal 1:512 an, der IgM-Test fiel positiv aus. Im Urin konnten keine Zytomegalieviren gefunden werden. Eine Virusübertragung durch Transfusion erscheint durchaus möglich.

Der 4-jährige V.A. hatte einen leichten Luftwegsinfekt mit Husten und Fieber, die Transaminasen waren stark erhöht. Klinisch bestand der Verdacht auf Hepatitis. HB_s-Antigen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Erkrankung verlief unkompliziert. Bluttransfusionen hatte das Kind nicht erhalten. In der KBR stieg der CMV-Titer von $\leq$1:2 auf 1:32, IgM-Antikörper waren nicht nachweisbar. Da vom ersten Nachweis von CMV-Antikörpern in der KBR bis zur ersten IgM-Bestimmung mehr als 6 Monate Zeit vergingen, besteht jedoch die Möglichkeit, daß Antikörper der Klasse IgM beim ersten Test noch nicht, bei weiteren Untersuchungen dagegen schon nicht mehr nachweisbar waren.

Die 10-jährige B.A. litt zum Zeitpunkt der Serokonversion an einer Agranulozytose. Die Körpertemperatur stieg auf 40° C an. 10 Tage vorher hatte das Mädchen nach Angaben der Eltern Fieber gehabt. Über weitere Symptome lagen keine Berichte vor.

Virusausscheidung im Urin bei Patienten mit akuter CMV-Infektion oder hohen Antikörpertitern

Von insgesamt 7 Patienten mit CMV-Serokonversionen oder hohen Antikörpertitern (≥1:16) wurden 14 Urine auf Zytomegalieviren untersucht. 3 Kinder hatten eine klinisch und serologisch nachweisbare Zytomegalie. Bei einem Patienten waren drei Monate vorher IgM-Antikörper gefunden worden. In den 3 übrigen Fällen bestand weder klinisch noch serologisch ein Anhalt für einen akuten Prozeß. Das Virus konnte in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden, nicht einmal bei der Patientin, die zu der Zeit an einer Infektion litt, eine Titerhöhe von 1:512 erreichte und IgM-Antikörper besaß.

3.2. Epstein-Barr-Virus

Serologische Befunde

Bei 30 Patienten aus der Tumorgruppe (71 %) waren zu Beginn der Studie Antikörper gegen das EBV nachweisbar. Auch in der Leukämiegruppe reagierten zu Anfang 30 Kinder positiv.

Im Verlauf der Studie traten 3 Serokonversionen auf, zwei davon in der Leukämiegruppe.
Bei allen Patienten, die einen EBV-IgG-Titer von 1:160 und darüber aufwiesen, wurden zusätzlich ein- oder mehrmals IgM-Antikörper bestimmt, ebenso bei den 3 Patienten

mit Serokonversionen.

Von den 30 initial seropositiven Patienten der Leukämiegruppe wurde bei 22 Kindern nach IgM-Antikörpern gesucht, in keinem einzigen Fall waren Antikörper dieser Klasse nachweisbar.

In der Gruppe der 30 seropositiven Tumorpatienten wurden in 19 Fällen IgM-Bestimmungen durchgeführt. Bei 3 Kindern ergab sich ein positives Resultat. 2 der Patienten reagierten nur im ersten Serum positiv, bei weiteren Untersuchungen konnte kein IgM mehr gefunden werden. Bei einem Jungen wurden in 4 Seren IgM-Antikörper nachgewiesen, sie persistierten über einen Zeitraum von 4 Monaten.

Alle 3 Patienten, bei denen im Überwachungszeitraum eine Serokonversion auftrat, wiesen zu keinem Zeitpunkt IgM-Antikörper auf. Da die Abstände zwischen den einzelnen serologischen Untersuchungen in einigen Fällen mehrere Monate betrugen, ist es denkbar, daß die nur kurze Zeit nachweisbaren IgM-Antikörper aus diesem Grund nicht serologisch erfaßt wurden.

Gegenüber anderen Viren der Herpesgruppe finden sich für das Epstein-Barr-Virus sehr hohe Antikörperspiegel. Patienten mit Leukämien erreichten einen GMT von 1:307, die Titerstreubreite reichte von 1:10 bis 1:2560. In der Tumorgruppe lag der GMT mit 1:179 deutlich niedriger, der Minimalwert betrug 1:20, als Höchstwert wurde 1:1280 erreicht.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die prozentuale Verteilung der EBV-Antikörpertiter in der Leukämie- bzw. Tumorgruppe (ohne Serokonversionen).(s.S.21).

Häufigkeit von EBV-Antikörpern und Titerhöhe weisen je nach Grunderkrankung zum Teil beträchtliche Unterschiede auf. Tabelle 4 zeigt die Anzahl seropositiver Patienten sowie die GMT-Werte in Abhängigkeit von der Art des Tumors bzw. der Leukämie (s.S.22).

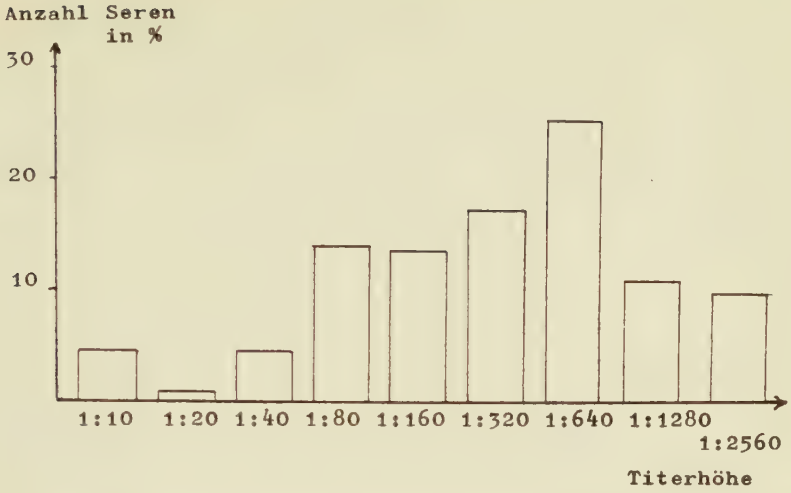


Abb.3: Verteilung der EBV-Antikörpertiter in der Leukämiegruppe

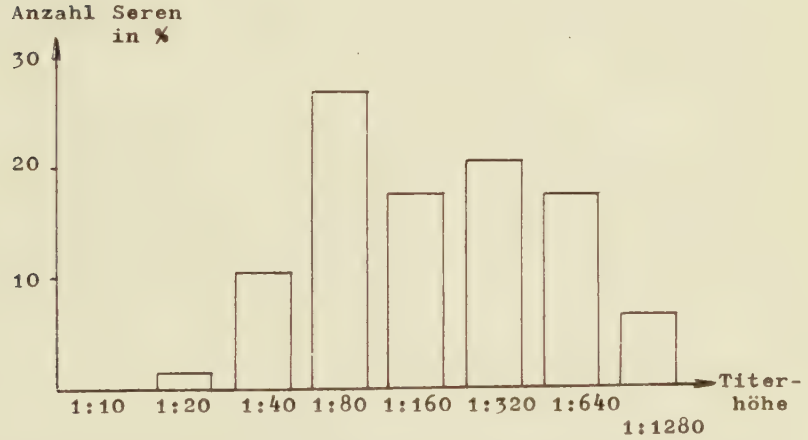


Abb.4: Verteilung der EBV-Antikörpertiter bei Tumorpatienten

Tab.4: Häufigkeit von EBV-Antikörpern, Serokonversionen und GMT-Werte bei Tumoren und Leukämien

Diagnose	Anzahl Pat.	EBV-positiv zu Beginn d. Studie	Serokon-versionen	GMT
M. Hodgkin	6	4	0	1:422
Sarkome	17	13	0	1:133
Tumoren d. Nervenge-webes	8	7	0	1:208
Wilms-Tumor	5	2	0	1:243
Sonstige Tumoren	6	4	1	1:204
Gesamt	42	30	1	1:179
ALL	36	25	1	1:353
AML	4	2	1	1:160
Chron. mye-loische L.	1	1	0	1:1018
Sonstige Leukämien	2	2	0	1:113
Gesamt	43	30	2	1:307

Aus den unterschiedlichen Durchseuchungsraten lassen sich wegen der teilweise sehr kleinen Patientenzahlen keine Schlußfolgerungen ziehen. Bei den GMT-Werten fällt der hohe Mittelwert von 1:422 bei den Hodgkinpatienten sowie niedrige Werte in der Gruppe der Sarkome besonders auf. Auch Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie erreichen mit 1:353 einen hohen Wert.

Für die Tumor- und Leukämiegruppe wurde die Stabilität der Antikörperspiegel gegen das EBV getrennt untersucht. Von den 30 seropositiven Tumorpatienten wiesen 11 Titerschwankungen um 2 bis 3 Stufen nach oben oder unten auf. Bei allen betroffenen Patienten blieben jedoch andere Herpesvirus-Antikörpertiter im gleichen Zeitraum konstant, so daß eine therapiebedingte Änderung der Immunitätslage

als Erklärung nicht in Betracht kommt.

In der Gruppe der 30 seropositiven Leukämiepatienten wurden nur in 6 Fällen (20 %) instabile Titer gefunden. Diese 6 Kinder wiesen Titerschwankungen von 2 bis 3 Stufen auf. Parallele Veränderungen von Antikörperspiegeln gegen CMV, HSV und VZV konnten in keinem Fall gefunden werden.

Bei 2 Kindern lag eine Serokonversion vor.

Klinische Beobachtungen

Bei den 31 seropositiven Tumorpatienten konnte in 27 Fällen eine Durchseuchung angenommen werden. Bei 25 dieser Patienten fand sich in der Anamnese kein Anhalt für eine EBV-Infektion. Bei 2 Kindern lagen anamnestisch Symptome und Befunde vor, die im Sinne einer EBV-Mononukleose gedeutet werden könnten, z.B. Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen und Lymphomonozytose im peripheren Blutbild. IgM-Antikörper wurden in beiden Fällen zu keinem Zeitpunkt gefunden. Die IgG-Antikörpertiter bewegten sich bei einem Patienten zwischen 1:40 und 1:80, im anderen Fall zwischen 1:320 und 1:640.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums wurden bei 3 Tumorpatienten IgM-Antikörper gegen das EBV nachgewiesen:

Bei dem 15-jährigen L.A. mit M. Hodgkin waren über 4 Monate IgM-Antikörper nachweisbar. Der Allgemeinzustand des Jungen war zeitweise reduziert, es bestand ein leichter Infekt der oberen Luftwege mit Schnupfen. Submandibuläre, axilläre und inguinale Lymphknoten waren geschwollen. Die Leukozyten im peripheren Blutbild schwankten zwischen 3500 und 5400/mm^3. Es wurden 18 % Monozyten gefunden. Die Transaminasen waren nicht erhöht, eine Röntgenaufnahme des Thorax zeigte keinen pathologischen Befund. Eine Virusübertragung durch Transfusion konnte nicht ausgeschlossen werden, erschien aber unwahrscheinlich.

Der 3-jährige Sch.H. mit Lymphosarkom hatte bei der

ersten serologischen Untersuchung einen EBV-Antikörpertiter von 1:640 und nachweisbare IgM-Antikörper. Gleichzeitig bestand ein stark erhöhter Titer gegen CMV (1:256), sowie eine positive Reaktion im CMV-IgM-Immunfluoreszenztest. Das Kind hatte zu der Zeit eine schwere Luftwegsinfektion (vgl. S. 17). Das Blutbild war nicht typisch für eine EBV-Mononukleose. 5 Wochen vor Ausbruch der Infektion hatte der Junge Erythrozytenkonzentrat erhalten.

Die 9-jährige Patientin T.D. mit Lymphosarkom kam mit zervikalen Lymphknotenschwellungen zur Aufnahme. Die rechte Gesichtshälfte war durch einen mandarinengroßen Tumor geschwollen. Fieber bestand nicht. Im peripheren Blutbild fanden sich 10500 Leukozyten/mm^3, davon 5 % Stab-, 54 % Segmentkernige, 24 % Lymphozyten und 17 % Monozyten. Eine Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte keinen pathologischen Befund. Die Transaminasen waren normal. Im indirekten Immunfluoreszenztest wurden Antikörper gegen EBV in einer Höhe von 1:160 nachgewiesen. Der IgM-Test fiel positiv aus. Es gelang, in Tumorzellen, die bei einer Probeexzision entnommen worden waren, das EBV nachzuweisen.

Bei der 2-jährigen R.M. mit Histiozytosis X trat im Überwachungszeitraum eine Serokonversion auf. Die Titerwerte stiegen von $\leq$1:10 auf 1:640 an. Es bestanden zervikale Lymphknotenschwellungen und ein Exanthem am ganzen Körper. Da das Kind zur gleichen Zeit nachweisbare Röteln-Antikörper der Klasse IgM aufwies, könnten diese Symptome auch im Sinne einer Rötelninfektion gedeutet werden. Im weiteren Verlauf traten Fieber und eine Angina auf. Von 9800 Leukozyten im peripheren Blut waren 58 % lymphoide Zellen. Während der Erkrankung wurde die Chemotherapie mit Vinblastin nicht unterbrochen, aber es wurde γ-Globulin gegeben. Serologisch konnten zu keinem Zeitpunkt EBV-IgM-Antikörper gefunden werden. Der Abstand zwischen dem letzten seronegativen und dem ersten seropositiven Test betrug fast 4,5 Monate. Daß IgM-Antikörper in dieser Zeit bereits wieder verschwunden waren, bevor die nächste serologische Unter-

suchung durchgeführt wurde, erscheint immerhin möglich. Die Patientin hatte nie eine Bluttransfusion erhalten.

In der Gruppe der Leukämien wurde bei den 30 zu Beginn der Studie seropositiven Patienten eine Durchseuchung mit dem EBV angenommen. Bei 27 dieser Patienten war keine Anamnese bezüglich einer EBV-Infektion bekannt.3 Kinder wiesen jedoch im früheren Krankheitsverlauf Symptome auf, die für eine Infektion mit dem EBV sprechen könnten:

Die 16-jährige L.B. mit ALL hatte ein Jahr vor Beginn der Studie eine Pneumonie und eine Lymphomonozytose. Weitere Angaben oder serologische Befunde lagen leider nicht vor.

Der 8-jährige F.H. mit ALL erkrankte ein halbes Jahr vor Beginn der Studie an einem fieberhaften Luftwegsinfekt mit Tonsillitis und Bronchitis. Auch zervikale Lymphknotenschwellungen wurden festgestellt. Im Differentialblutbild bestand eine Monozytose mit 29-38 % Monozyten. Die Transaminasen waren erhöht, so daß klinisch der Verdacht auf Mononucleosis infectiosa bestand. Bei der ersten serologischen Untersuchung ergab sich ein Titer von 1:1280, der in dieser Höhe bestehen blieb. IgM-Antikörper waren nicht nachweisbar.

Der 12-jährige M.Ch. mit ALL hatte 8 Monate vor Beginn der Studie einen fieberhaften Infekt mit Bronchitis und Pneumonie. Diese Erkrankung dürfte sehr wahrscheinlich EBV-bedingt gewesen sein, da in einer vorher durchgeführten Untersuchung keine Antikörper gegen das Virus gefunden werden konnten. Die erste Untersuchung im Rahmen der Studie ergab einen Titer von 1:640, IgM-Antikörper waren nicht nachweisbar.

Bei Kindern mit Leukämien wurden 2 Serokonversionen beobachtet:

Die 13-jährige M.E. mit akuter myeloischer Leukämie erreichte einen Maximaltiter von 1:2560. Zu der Zeit, als noch keine Antikörper gegen das EBV nachweisbar waren, hatte das Mädchen einen schweren Luftwegsinfekt mit Husten,

Halsschmerzen, Fieber, Angina und Bronchitis sowie starken Kopfschmerzen. Die Erkrankung wurde als Grippe gedeutet. Eine Pneumonie konnte röntgenologisch ausgeschlossen werden. Es entwickelte sich eine Superinfektion mit Candida albicans. Die Chemotherapie wurde kurzzeitig unterbrochen und die Infektion antibiotisch behandelt. Die für eine Epstein-Barr-Viruserkrankung typischen Blutbildveränderungen fehlten. Zur Zeit der Infektion fand sich serologisch eine akute Rötelninfektion mit nachweisbaren IgM-Antikörpern. IgM-Antikörper gegen EBV konnten trotz des hohen IgG-Titers nicht gefunden werden. Da die Patientin mehrfach Erythrozytenkonzentrate erhalten hatte, muß eine EBV-Übertragung auf diesem Weg in Betracht gezogen werden.

Bei dem 6-jährigen F.M. mit ALL stiegen die EBV-Antikörpertiter von $\leq$1:10 auf 1:160 an (möglicherweise setzte sich der Anstieg nach Ende der Überwachungszeit noch fort). Auch in diesem Fall konnten keine IgM-Antikörper gefunden werden. Der Junge bekam einen fieberhaften Luftwegsinfekt mit Husten, Schnupfen, Tonsillitis, Angina, Pharyngitis und Bronchitis. Die Halslymphknoten waren geschwollen. Die Leukozyten im peripheren Blutbild schwankten zwischen 1600 und 4400/mm^3, die Lymphozyten erreichten maximal Werte von 48 %. Monozyten waren nicht erhöht. Vereinzelt wurden Reizformen gefunden. Befunde, welche auf eine Beteiligung der Leber hinweisen könnten, z.B. Erhöhung der Transaminasen, lagen nicht vor. Der Infekt dauerte etwa 4 Wochen, die Chemotherapie wurde unterbrochen. Das Kind erhielt Antibiotika und γ-Globulin. Eine Virusübertragung durch Bluttransfusion war auch in diesem Fall in Betracht zu ziehen.

3.3. Herpes simplex-Virus

Serologische Befunde

In der Tumorgruppe wiesen zu Beginn der Studie 19 Pa-

tienten Antikörper gegen das HSV auf, in der Leukämiegruppe dagegen 23.

Im Verlauf der Studie traten 2 Serokonversionen auf. Ein Patient mit Neuroblastom erreichte einen Titer von 1:16. 1 Junge mit ALL wies ebenfalls einen Anstieg von ≤1:2 auf 1:16 auf. Gleichzeitig stieg der VZV-Antikörpertiter von ≤1:2 auf 1:16 an (vgl.S.39).

Im Gesamtkollektiv der Patienten wurde hinsichtlich der Durchseuchung mit dem HSV kein Geschlechtsunterschied gefunden.

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die Verteilung antikörperpositiver Patienten in der Tumor- und Leukämiegruppe:

Diagnose	Anzahl Patienten	Anzahl initial positiv	Serokonversionen
M.Hodgkin	6	0 (0 %)	0
Sarkome	17	10 (59 %)	0
Tu.d.Nervengewebes	8	4 (50 %)	1
Wilms-Tu.	5	2 (40 %)	0
Sonstige Tu.	6	3 (50 %)	0
Gesamt	42	19 (45 %)	1

Tab.5: Verteilung HSV-positiver Patienten bei Tumoren

Diagnose	Anzahl Patienten	Anzahl initial positiv	Serokonversionen
ALL	36	21 (58 %)	1
AML	4	2 (50 %)	0
Sonstige L.	3	0 (0 %)	0
Gesamt	43	23 (54 %)	1

Tab.6: Verteilung HSV-positiver Patienten in der Leukämiegruppe

Für die Berechnung des GMT wurden auch hier Patienten, bei denen im Verlauf der Studie eine Serokonversion auftrat, ausgeschlossen.

Im gesamten Patientenkollektiv ergab sich ein Wert von 1:15. Für die Tumorpatienten wurde ein GMT von 1:14 errechnet, für die Gruppe der Leukämien 1:16. Die Werte dieser beiden Gruppen unterscheiden sich somit nicht wesentlich voneinander. Der kleinste Titerwert war 1:2, das Maximum lag bei 1:64.

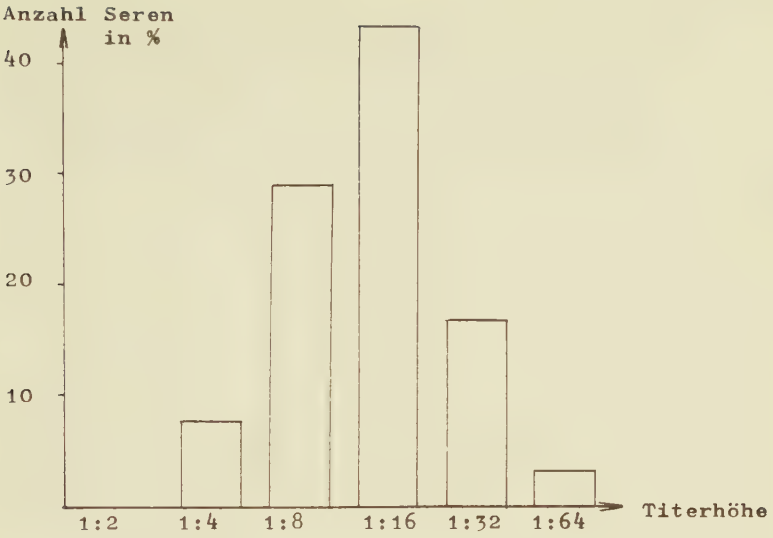
Die Abbildungen 5 und 6 (S.29) zeigen die Verteilung der Antikörpertiter bei Tumor- und Leukämiepatienten (ohne Serokonversionen).

Die Titermittelwerte unterschieden sich bei männlichen und weiblichen Patienten nicht wesentlich.

Die Antikörperspiegel in der Leukämiegruppe waren bemerkenswert stabil: Von den 23 initial seropositiven Kindern wies keines nennenswerte Titerschwankungen im Verlauf der Studie auf.

In der Tumorgruppe hatten 14 von 19 anfangs seropositiven Patienten stabile Antikörperspiegel. 3 Patienten zeigten Titerveränderungen um 2 bis 3 Stufen, ohne daß sich gleichzeitig die Antikörperspiegel gegen andere Herpesviren nennenswert veränderten. Aus diesem Grund wurden die Schwankungen nicht einem Einfluß der zytostatischen Therapie zugeschrieben.
Bei einem Kind stieg der HSV-Titer um 2 Stufen an, während die Antikörper gegen das CMV gleichzeitig um 2 Stufen absanken. Die Patientin wurde zu der Zeit intensiv chemotherapeutisch behandelt und bestrahlt. Sie litt an einer schweren ulzerösen Stomatitis, welche aber aller Wahrscheinlichkeit nach bestrahlungsbedingt und nicht viraler Ätiologie war.

Bei einem Jungen mit hämolytischer Anämie wurde ein HSV-Titeranstieg um 2 Stufen beobachtet. Gleichzeitig stiegen die Antikörper gegen VZV von 1:2 auf 1:32 an. Klinisch bestand zu der Zeit weder eine Herpes- noch eine



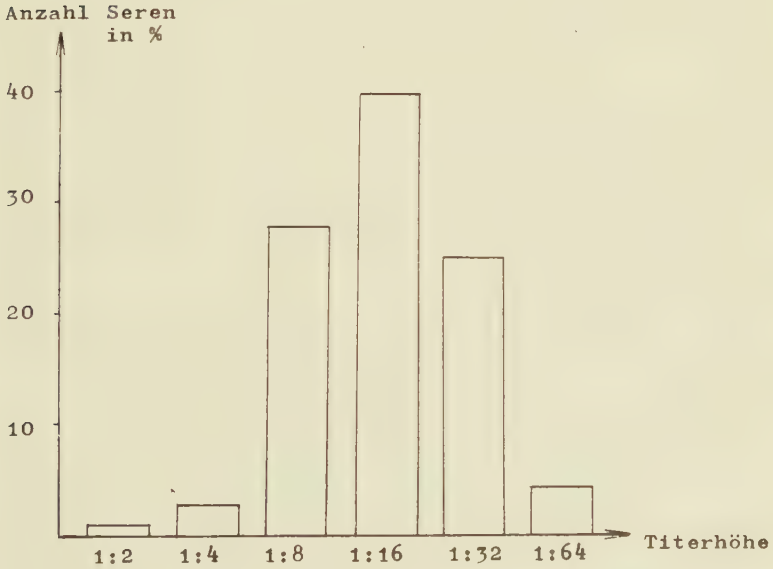


Abb.5 und 6: Histogramm der Antikörpertiter bei Tumoren (oben) und Leukämien (unten)

Zosterinfektion.

Obwohl sich bei der Mehrzahl der Patienten nur isolierte HSV-Titerschwankungen zeigten, läßt sich ein Einfluß der Chemotherapie nicht ganz ausschließen: Kinder mit größeren Titerschwankungen wurden im Durchschnitt etwas länger intensiv zytostatisch behandelt als Patienten mit stabilen Titern.

Klinik von Herpes simplex-Erkrankungen

Häufigkeit von HSV-Infektionen

Von den 20 insgesamt seropositiven Tumorpatienten zeigten 2 im Verlauf der Studie eine gesicherte Infektion mit dem HSV. Bei 2 weiteren Kindern fand sich eine Stomatitis aphthosa. Ein Kind mit Medulloblastom entwikkelte eine Enzephalitis, wonach der HSV-Antikörpertiter um 2 Stufen anstieg (vgl.S.32).

Ein Patient erkrankte an einer lymphozytären Meningitis, deren Erreger nicht isoliert werden konnte. Während der Infektion sank der HSV-Titer um 2 Stufen ab und stieg danach wieder von 1:8 auf 1:32 an. Bei dem Patienten war ein rezidivierender Herpes bekannt (vgl.S.33).

14 HSV-positive Kinder zeigten während der 15 Monate dauernden Überwachung keinerlei Symptome einer Herpes simplex-Infektion

Bei einer Patientin mit Osteosarkom bestand klinisch ein Herpes, ohne daß in 7 nachfolgenden serologischen Untersuchungen HSV-Antikörper gefunden werden konnten.

Bei den 24 seropositiven Patienten mit Leukämien bestand anamnestisch in 10 Fällen ein rezidivierender Herpes.Bei den übrigen 14 Kindern lagen keine Angaben über Herpeserkrankungen vor. Im Gegensatz zu den Patienten der Tumorgruppe, bei denen kaum HSV-Infektionen auftraten, erkrankten während der Studie 12 seropositive Leukämiekinder

insgesamt 19mal an Herpes. Bei 7 weiteren Patienten bestand eine fragliche HSV-Infektion mit Stomatitis oder Zungen- bzw. Mundulzera. Eine Patientin erkrankte an einer schweren Enzephalitis, die möglicherweise mit einer HSV-Erkrankung in Zusammenhang stand (vgl.S.32). 4 Patienten mit nachweisbaren HSV-Antikörpern erkrankten im Beobachtungszeitraum überhaupt nicht.

Bei 2 seropositiven Kindern konnten Herpesviren aus Rachenabstrichen isoliert werden. Ein Patient wies Ulzera im Mund auf, die mit Staphylococcus aureus superinfiziert waren. Gleichzeitig bestand Fieber. In der KBR wurde zu diesem Zeitpunkt ein HSV-Antikörpertiter von 1:4 gefunden. Ein weiterer Patient hatte Ulzera an der Lippe, die sich zu einem schweren Krankheitsbild entwickelten. Die HSV-Titer bewegten sich zwischen 1:16 und 1:64 (vgl. S.34).

Besondere Verlaufsformen von Herpesviruserkrankungen, Differentialdiagnostik

HSV-Erkrankungen nehmen gerade bei zytostatisch behandelten Patienten oft einen atypischen Verlauf. Aus diesem Grund ergeben sich u.U. differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Bei Kindern mit malignen Erkrankungen kommen häufig Ulzera an Lippen, Zunge, Gaumen und Zahnfleisch vor. Sofern aus den befallenen Bezirken keine Herpesviren isoliert werden können, sind auch Bestrahlungen, zytostatische Medikamente, z.B. Methotrexat, sowie eine Agranulozytose als Ursache in Betracht zu ziehen.

In dieser Studie wurde bei ulzerösen Erkrankungen im Mundbereich eine HSV-Affektion als wahrscheinlichste Diagnose angesehen, wenn bei dem betroffenen Patienten 1. eine rezidivierende Herpeserkrankung bekannt war, 2. zur Zeit der Infektion keine Bestrahlung im betroffenen Bereich durchgeführt wurde, 3. keine Agranulozytose bestand und 4.

der Patient nicht intensiv chemotherapeutisch, z.B. mit Methotrexatinfusionen in hoher Dosierung behandelt wurde.

Der Patient R.A. mit ALL gab besondere diagnostische Probleme auf: Im Verlauf der Studie stiegen seine Antikörpertiter gegen HSV von $\leq$ 1:2 auf 1:16 an. Bei dem Patienten bestand ein hämatologisches Rezidiv. Während der Reinduktion entwickelte sich eine Agranulozytose, die durch einen fieberhaften Infekt mit Husten, Schnupfen und Enteritis kompliziert wurde. Für eine HSV-Primäraffektion, z.B. Stomatitis aphthosa, fand sich klinisch kein Anhalt. Der Junge starb eine Woche später an einer Sepsis. Der Erreger blieb unbekannt.

Während der Studie trat bei 2 Kindern eine ätiologisch ungeklärte Enzephalitis auf:

Die 4-jährige T.S. mit ALL befand sich zur Zeit der Erkrankung in Remission. 2 Monate vor Beginn der ZNS-Erkrankung hatte das Mädchen Herpesbläschen auf der Zunge und am Gaumen. Die Enzephalitis begann mit einem tetanischen Anfall, im Liquor fanden sich keine Zellen. Im peripheren Blutbild bestand eine Leukopenie sowie eine Eosinophilie. Bei der stationären Aufnahme am 27.6.77 war die Patientin apathisch; neurologisch fanden sich Ataxie, verwaschene Sprache, Tremor, Hyperreflexie und Kloni. Es bestand außerdem eine Soorstomatitis. Die zytostatische Therapie wurde unterbrochen und 2 Wochen lang Isoprinosin gegeben. Eine Liquoruntersuchung am 21.7. ergab keinen Erregernachweis, auch im Stuhl konnte kein Virus gefunden werden. Im Verlauf der nächsten Wochen besserte sich der Zustand des Mädchens soweit, daß es am 18.8. nach Hause entlassen werden konnte.

Serologisch wurden während der Enzephalitis u.a. auch Antikörpertiter gegen Mykoplasmen, Mumps-, Picorna- und Arboviren bestimmt. Alle Untersuchungen ergaben negative Resultate. Antikörper gegen HSV blieben auf einem Niveau von 1:32 konstant.

Der 6-jährige M.Th. mit Medulloblastom befand sich

schon Wochen vor dem Ausbruch der Enzephalitis in einem reduzierten Allgemeinzustand. Am 28.4.77 traten Bewußtlosigkeit und Myokloni auf. Eine schwere Atemdepression machte Intubation und maschinelle Beatmung notwendig. Im Blutbild fiel eine Thrombopenie von 9200/mm^3 auf. Es wurden 5800 Leukozyten gezählt, in erster Linie Granulozyten. Der Junge hatte schweren Durchfall. Die zytostatische Therapie wurde unterbrochen. Am 29.4. trat ein Status epilepticus auf. Aus Stuhl und Urin konnte kein Virus isoliert werden. Bei der Lumbalpunktion am 10.5. fanden sich viele Erythrozyten, das Hb war auf 9,2 g% abgesunken. Bis zum 20.5. traten immer wieder Bewußtlosigkeit, Fieber und Durchfälle auf. Im Liquor wurden am 20.5. 10 Blasten/mm^3 gefunden.

Serologische Befunde: Es wurden 2 Seren vom 29.4. bzw. 20.5. virologisch untersucht. Man fand keine Antikörper gegen CMV, VZV, Parainfluenza 1-3-, RS- und Adenoviren oder Mykoplasmen. Gegen EBV bestand ein konstanter Titer von 1:320, die Antikörper gegen HSV stiegen von 1:16 auf 1:64 an.

Ein Fall von Meningitis konnte ebenfalls nicht sicher geklärt werden:

Der 16-jährige Z.J. mit hämolytischer Anämie klagte am 20.7. über Druckgefühl im Nacken, Kopfschmerzen und Erbrechen. Neurologische Ausfälle oder Fieber bestanden nicht. Im Liquor fanden sich 56 Zellen, hauptsächlich Granulozyten. Ein Virus konnte nicht isoliert werden. 2 Wochen vor Beginn dieser Erkrankung hatte eine Woche lang eine hochfieberhafte Infektion mit großem Schlafbedürfnis bestanden. Die Therapie mit 6-Mercaptopurin wurde abgebrochen und der Junge bekam γ-Globulin. Am 2.8. fanden sich im Liquor 73 Zellen, vorwiegend Lympho- und Monozyten. Auffällig war ein hoher γ-Globulinspiegel in Liquor und Blut. Im Hirnszintigramm wurde kein pathologischer Befund erhoben. Am 14.9. konnte der Patient nach Hause entlassen werden. Serologisch ergaben sich bei dem Jungen keine Anhaltspunkte für eine Virusinfektion. Er wies Durchseuchungstiter

gegen CMV, EBV, HSV und VZV auf. Gegen eine Reihe von anderen Viren, z.B. Coxsackie- und Arboviren, bestanden keine Antikörper. Auch bakterielle Erreger oder Pilze wurden nicht gefunden. Bei dem Jungen war ein rezidivierender Herpes bekannt. Vor Beginn und während der Meningitis bestanden aber keine HSV-Hauterscheinungen. HSV-Antikörper waren während der Erkrankung in einer Höhe von 1:16 bzw. 1:32 nachweisbar.

Eine schwere Infektion mit dem HSV trat bei dem 16-jährigen D.K. mit ALL auf. Der Patient kam mit einem hämatologischen Rezidiv zur Reinduktionsbehandlung. Es bestand ein Herpes labialis. Während der Induktion mit Vincristin, Adriamycin und Asparaginase exazerbierte die Erkrankung. Die Körpertemperatur war stark erhöht und es bestand der Verdacht auf eine Sepsis. Der Patient erhielt Frischblut und Granulozytenkonzentrate, aber keine spezifisch antivirale Therapie. Einige Tage später erschienen keine neuen HSV-Effloreszenzen mehr und der Junge wurde bald darauf in ambulante Weiterbehandlung entlassen. Antikörper gegen HSV waren konstant in Titerhöhen von 1:8 bis 1:16 nachweisbar.

3.4. Varizella-Zoster-Virus

Serologische Befunde

Zu Beginn der serologischen Untersuchungen reagierten insgesamt 16 Patienten (19 %) in der VZV-KBR positiv. Dabei wies die Tumorgruppe eine wesentlich höhere Durchseuchung auf: von 42 Patienten mit malignen Neoplasien hatten 12 (29 %) nachweisbare Antikörper, in der Leukämiegruppe dagegen waren es von 43 Kindern nur 4.

Im Verlauf der Studie traten 3 Serokonversionen auf, alle in der Leukämiegruppe. Die übrigen 66 Patienten (78 %) blieben während der gesamten Überwachungszeit seronegativ.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung seropositiver Patienten sowie Serokonversionen in beiden Patientengruppen:

Diagnose	Gesamtzahl	VZV-pos. zu Beginn d. Studie	Serokonversionen
M.Hodgkin	6	3	0
Sarkome	17	4	0
Tu. d. Nervengewebes	8	1	0
Wilms-Tumor	5	2	0
Sonstige Tu.	6	2	0
Gesamt	42	12	0
ALL	36	4	3
AML	4	0	0
Sonstige Leukämien	3	0	0
Gesamt	43	4	3

Tab.7: Verteilung VZV-positiver Patienten und Serokonversionen während der Studie

Berechnet man die Gesamtzahl seropositiver Patienten im Überwachungszeitraum für Mädchen und Jungen getrennt, so ergeben sich keine Geschlechtsdifferenzen.

In die Berechnung der GMT für die Tumor- bzw. Leukämiegruppe wurden nur durchgehend seropositive Kinder eingeschlossen, die 3 Serokonversionen blieben unberücksichtigt. Für die Gesamtzahl VZV-positiver Patienten ergab sich ein GMT von 1:5, in der Tumorgruppe lag er bei 1:6, bei den Leukämien wurde ein niedrigerer GMT von 1:4 gefunden. Die niedrigsten Titer in beiden Gruppen waren 1:2. Die Maximalwerte betrugen für die Leukämiegruppe 1:64, bei den Tumorpatienten 1:128. Über die Titerverteilung in beiden Patientengruppen orientieren die Abbildungen 7 und 8 (Serokonversionen blieben unberücksichtigt).

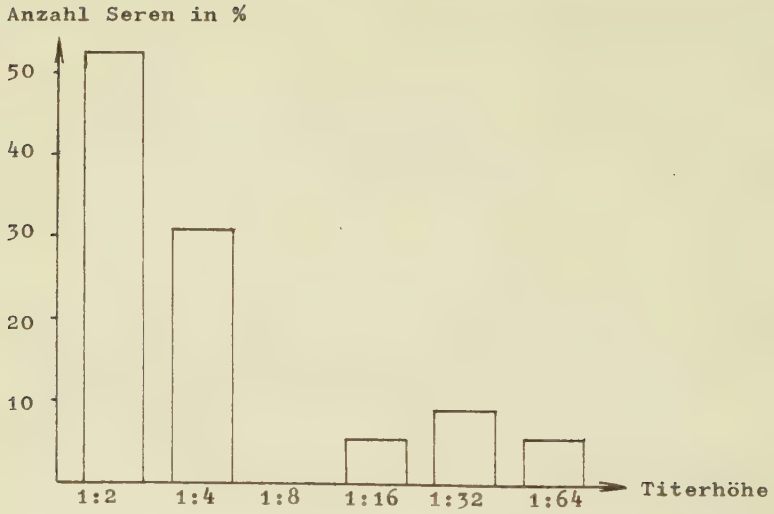


Abb.7: Verteilung VZV-positiver Seren bei Leukämien

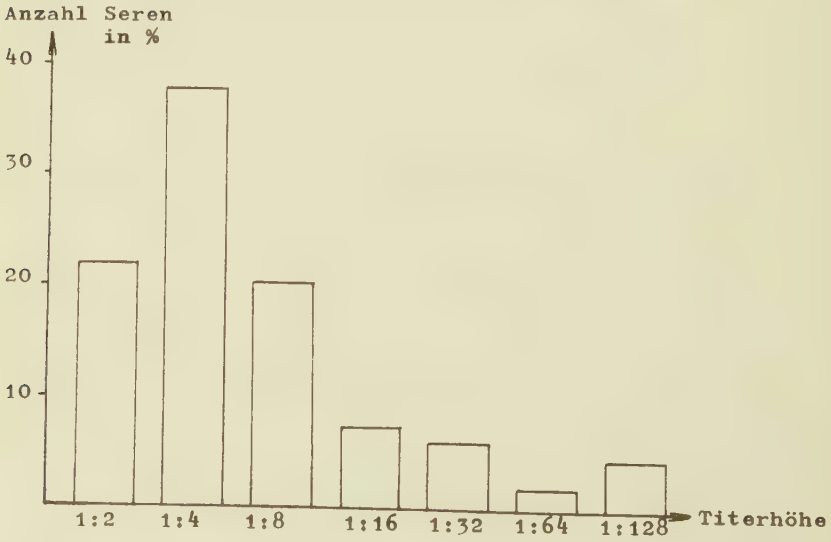


Abb.8: Verteilung VZV-positiver Seren bei Tumoren

Ein Einfluß von Geschlecht, Alter, Art der Grunderkrankung, Krankheitsaktivität und Chemotherapie auf die Titerhöhe läßt sich bei dieser geringen Patientenzahl nicht beurteilen.

Auch die Stabilität der VZV-Antikörperspiegel wurde für Leukämien und Tumoren getrennt untersucht:

Von den 4 seropositiven Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie hatten drei stabile Titer. Diese 3 Patienten befanden sich zur Zeit der Überwachung im Stadium remissionserhaltender Chemotherapie. Bei der Patientin, deren VZV-Titer innerhalb von 3 Wochen um 2 Stufen anstieg, um dann in einem Zeitraum von 3 Tagen wieder um 2 Stufen abzufallen, wurde während dieser Zeit eine ZNS-Bestrahlung durchgeführt. Das Mädchen hatte gleichzeitig eine fieberhafte Infektion, die sich serologisch als CMV-Erkrankung auswies (vgl.S.18). Die CMV-Antikörperspiegel stiegen parallel zum VZV-Titer um 6 Stufen an und sanken dann wieder leicht ab. Auch IgM-Antikörper gegen das CMV waren nachweisbar.

Von den 12 antikörperpositiven Tumorpatienten hatten 6 instabile Titer mit Schwankungen um 2-5 Stufen: Bei 2 Patienten mit Differenzen um je zwei Stufen konnten keine Kontrolluntersuchungen mehr durchgeführt werden.

Eine Patientin mit aplastischer Anämie zeigte in der KBR einen VZV-Titeranstieg von 1:4 auf 1:128, klinisch bestand gleichzeitig ein Zoster. Bei Abheilung der Efflores-zenzen sanken die Antikörper wieder auf 1:32 ab.

Zwei andere Patienten zeigten Titerschwankungen um je 2 Stufen.Da zur gleichen Zeit die Antikörpertiter gegen andere Herpesviren konstant blieben, muß eine Änderung der Immunitätslage durch die Grundkrankheit oder eine chemotherapeutisch bedingte, humorale Immundepression eher als unwahrscheinlich gelten.

Ein Patient mit hämolytischer Anämie zeigte einen vierfachen Titeranstieg von 1:2 auf 1:32, gleichzeitig stiegen die Antikörper gegen das HSV um 2 Stufen an. Kli-

nisch bestand kein Anhalt für eine Varizellen- oder Zosterinfektion. Aus der Vorgeschichte des Patienten war ein Zoster bekannt.

Die Intensität der Chemotherapie scheint sich nicht auf die Stabilität der VZV-Antikörperspiegel auszuwirken. In der Patientengruppe mit stabilen Titern befanden sich sogar mehr Kinder in einem Stadium intensiver Chemo- oder Radiotherapie als bei den Patienten mit Titerschwankungen, obwohl gerade das Gegenteil zu erwarten gewesen wäre.

Korrelation klinischer Befunde mit serologischen Ergebnissen

Da mit der VZV-KBR nur kurze Zeit zurückliegende Infektionen serologisch erfaßt werden können, wurden die Krankengeschichten aller seronegativen Kinder auf Angaben über frühere Windpockenerkrankungen überprüft. Tabelle 8 zeigt die Varizellenanamnesen dieser Patienten:

Patientengruppe	Anzahl seronegativ	Keine Windpocken bekannt	Windpocken bekannt od. fraglich	Keine Angabe
Tumoren (N=42)	30	19	9	2
Leukämien (N=43)	39	25	12	2

Tab.8: Varizellenanamnese bei Kindern mit fehlenden VZV-Antikörpern in der KBR

Schließt man Kinder, bei denen nicht nach Windpocken gefragt worden war aus, so kommen auf 65 seronegative Patienten 21 mit positiver Varizellenanamnese. Damit ergibt sich anamnestisch eine wesentlich höhere Durchseuchung mit dem VZV als serologisch. Von den 16 zu Beginn der Studie seropositiven Kindern waren 14 nach Windpocken gefragt worden, 13 davon hatten Varizellen gehabt.

Eine Patientin mit ALL und hohem VZV-GMT hatte während der Chemotherapie vor Beginn der Studie eine Zostererkrankung.

Klinik von Varizellen-Zostererkrankungen im Überwachungszeitraum

Während des Beobachtungszeitraums von 15 Monaten trat in der Tumorgruppe keine einzige Serokonversion auf. Eine Patientin mit Rhabdomyosarkom bekam allerdings typische Windpocken mit Prodromi wie Husten, Schnupfen und Gliederschmerzen. In der KBR konnten keine Antikörper nachgewiesen werden, sie blieb auch nach der Infektion negativ.

Bei den Leukämien wurden 3 Serokonversionen beobachtet:

Bei dem Kind R.A. (vgl.S.32) bestand klinisch kein Anhalt für Varizellen, auch aus der Vorgeschichte war keine Infektion mit dem VZV bekannt. Zur Zeit der letzten serologischen Untersuchung hatte der Junge einen fieberhaften Luftwegsinfekt mit Enteritis. Da das Kind eine Woche später an einer Sepsis starb, konnte nicht mehr geklärt werden, ob es sich um eine bis dahin stumme Infektion mit dem VZV gehandelt hatte.

Bei der 5-jährigen Patientin P.C. mit ALL traten während der Therapie unkomplizierte Windpocken auf, die zytostatische Remissionserhaltungstherapie wurde nicht unterbrochen. Auch Immunserum wurde nicht gegeben, da sich die Patientin zur Zeit der Infektion nicht unter ärztlicher Kontrolle befand.

Der Patient F.Th., 8 Jahre, ALL, war während der Infektion in Remission. Er bekam nach der Inkubation von VZV Immunserum. Zu dieser Zeit bestand ein fieberhafter grippaler Infekt und Zeichen einer ZNS-Affektion (Hyperreflexie, verwaschene Sprache und Erbrechen). Eine Woche später traten vereinzelt vesikuläre Effloreszenzen auf, außer-

dem bestanden Lymphknotenschwellungen. Im Liquor wurden 11 Zellen/mm^3 gezählt, davon 30 % große Lymphozyten. Herpesviren konnten nicht isoliert werden. Erst 5 Wochen später zeigten sich typische Varizellenbläschen. Die Erkrankung heilte innerhalb von 4 Wochen ohne antivirale Therapie aus. Inwieweit die vorhergehende Enzephalitis und die VZV-Infektion in einen ätiologischen Zusammenhang gebracht werden können, sei dahingestellt.

3 Kinder aus der Leukämiegruppe erkrankten klinisch an Varizellen, ohne daß sich in der KBR VZV-Antikörper nachweisen ließen:

Die Patientin B.V., 10 Jahre, ALL, erhielt nach Varizelleninkubation Immunserum. Die zytostatische Therapie wurde kurzzeitig unterbrochen. 10 Tage später bekam das Kind Husten, Schnupfen und Windpockenbläschen am Oberschenkel. Im Blutbild fanden sich 2700 Leukozyten/mm^3, es bestand eine Granulozytopenie und Lymphozytose. Der Krankheitsverlauf blieb unkompliziert.

Bei der Patientin B.A., 12 Jahre, ALL, entwickelten sich schwere Windpocken mit Bronchopneumonie. Der Verlauf wurde durch eine interkurrente Soorstomatitis kompliziert. Die Körpertemperatur stieg auf 40° C an. Das Mädchen erhielt 14 Tage lang Isoprinosin, die Therapie mit Methotrexat wurde nicht unterbrochen. Im Rachenabstrich waren keine Viren nachweisbar. Nach Ausheilung der Infektion wurden in der KBR keine Antikörper gefunden.

Die dritte Patientin, P.U., 5 Jahre, ALL, bekam nach einer Varizelleninkubation γ-Globulin, die Therapie der Leukämie wurde für 10 Tage unterbrochen. Bei der nächsten Vorstellung in der onkologischen Ambulanz 4 Wochen später gaben die Eltern an, das Mädchen habe "relativ schwere Windpocken" gehabt. Das Kind war beschwerdefrei, zeigte aber Krusten und Varizellennarben. Serologisch konnten zu keiner Zeit Antikörper nachgewiesen werden.

Während des Beobachtungszeitraums traten nur 2 Zostererkrankungen auf. Ein Patient befand sich dabei in Remis-

sion, ein Kind kam mit dem Zoster zur Aufnahme in die Klinik. In beiden Fällen waren Varizellen aus der Vorgeschichte bekannt.

Im Gegensatz zu den Varizellenerkrankungen waren bei den Zosterfällen durchwegs Antikörper nachweisbar, z.T. sogar in hohen Titern.

Die Zostereffloreszenzen waren in einem Fall im Segment D_5 und bei einem Kind auf dem Rücken und in der Flanke lokalisiert. Von den betroffenen Patienten litt ein Mädchen an aplastischer Anämie, bei dem anderen Kind wurde eine Lymphogranulomatose diagnostiziert.

Bei Durchsicht der Krankengeschichten fanden sich in 5 Fällen (3 Kinder aus der Leukämiegruppe, 2 Tumorpatienten) Angaben über Zosterinfektionen im früheren Verlauf der Grunderkrankung. Bei 3 dieser Patienten waren Antikörper nachweisbar, in einem Fall sogar in hohen Titern. 2 Kinder reagierten während der gesamten Überwachungszeit seronegativ.

Die Tabellen 9a und 9b geben einen Überblick über alle während der Studie aufgetretenen Zoster- bzw. Varizelleninfektionen, die Art ihrer Diagnose, sowie klinische Aktivität der Grunderkrankung und Prophylaxe bzw. Therapie der Infektion:

Patient	Diagnose	Therapiephase	VZV-Diagnose	Spez.antivir. Therapie	Malignom-th. *	Klin. Bild
B.M.	Apl. Anämie	Erhaltg.	serol./klin.	Immunserum γ-Globulin	+	Zoster Rücken/Flanke
M.U.	M.Hodgkin	unbehandelt	serol./klin.	0	0	Zoster D_5

* + = Therapie nicht unterbrochen
0 = Therapie unterbrochen

Tab.9a: Zostererkrankungen im Verlauf der Studie

Tab.9b: Varizellenerkrankungen während des Überwachungszeitraums: Diagnostik, Therapie und Aktivität der Grundkrankheit

Patient	Diagnose	Therapiephase	VZV-diagnose	Spez.antivir. Therapie	Malignomth.	Klin. Bild
F.Th.	ALL	Erhaltg.	serol./klin.	Immunserum	+	Varizellen
P.C.	ALL	Erhaltg.	serol./klin.	0	+	Varizellen
R.A.	ALL	Intensiv	serol.	0	+	0 VZV-Erkr.
B.V.	ALL	Intensiv	klin.	Immunserum	0	Varizellen
B.A.	ALL	Erhaltg.	klin.	γ-Globulin Isoprinosin	+	Varizellen
P.U.	ALL	Erhaltg.	klin.	γ-Globulin	0	Varizellen

3.5. Übersicht über die serologischen Befunde

In Tabelle 10 und 11 sind die wichtigsten serologischen Daten über CMV, EBV, HSV und VZV in der Tumor- und Leukämiegruppe zusammengestellt:

Serologische Virusdaten	CMV	EBV	HSV	VZV
Anzahl pos. Patienten zu Beginn d. Studie	12(29%)	30(71%)	19(45%)	12(29%)
Anzahl Serokonversionen	0	1	1	0
GMT	1:11	1:179	1:14	1:6
% stabile Titer +	83 %	63 %	78 %	50 %

+ : Serokonversionen blieben unberücksichtigt

Tab.10: Serologische Virusdaten bei kindlichen Tumorpatienten

Tab.11: Serologische Daten über Viren der Herpesgruppe bei Patienten mit Leukämien

Serologische Virusdaten	CMV	EBV	HSV	VZV
Anzahl pos. Patienten zu Beginn d. Studie	4(9%)	30(70%)	23(54%)	4(9%)
Anzahl Serokonversionen	3	2	1	3
GMT	1:23	1:307	1:16	1:4
% stabile Titer +	100%	80%	100%	75%

+ : Serokonversionen blieben ausgenommen

Auffallend ist die deutlich höhere Durchseuchung mit CMV und VZV in der Tumorgruppe.

Gegen das EBV finden sich am häufigsten Antikörper, auch die GMT sind hier am höchsten. Sowohl für CMV als auch für EBV ergeben sich deutliche Unterschiede in der Titerhöhe zwischen Tumor- und Leukämiepatienten. Bei Kindern mit Leukämien traten mehr Serokonversionen auf. Möglicherweise ist die intensivere Therapie bei diesen Kindern für die erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich zu machen. In der Tumorgruppe blieben die Antikörperspiegel seltsamerweise weniger konstant als in der Gruppe der Leukämien. Wahrscheinlich handelte es sich um eine zufällige Häufung methodisch bedingter Titerschwankungen in der Tumorgruppe, da sie sich meist nur auf Antikörper gegen ein Virus beschränkten.

In beiden Patientengruppen wurde geprüft, ob sich bei Kindern mit stärkeren Titerschwankungen mehr Phasen intensiver Polychemotherapie oder Bestrahlungen fanden. Sowohl bei Patienten mit stabilen Antikörperspiegeln als auch bei Kindern mit Titerschwankungen entfielen ca. 80 % der gesamten Überwachungszeit auf Phasen der Erhaltungstherapie, in knapp 20 % der Zeit wurden die Kinder bestrahlt bzw. intensiv zytostatisch behandelt. Zwischen Tumor- und Leukämiegruppe bestand kein deutlicher Unterschied, lediglich die

Phasen der Radiotherapie waren in der Tumorgruppe etwas länger.Ein Therapieeinfluß auf die humorale Immunitätslage der Kinder mit Malignomen kann aufgrund dieser Befunde kaum angenommen werden.

Zu Beginn der Studie hatten 13 Patienten (15%) keine Antikörper gegen Viren der Herpesgruppe. In 4 Fällen trat eine Serokonversion auf, zweimal handelte es sich um eine Infektion mit EBV, einmal entstand eine HSV-Primärinfektion und einmal eine Varizellen-Zostererkrankung. Das Durchschnittsalter der 13 Patienten lag bei etwa 6 Jahren.

26 Kinder (31%), davon 17 aus der Leukämiegruppe, besaßen initial Antikörper gegen ein Virus der Herpesgruppe. Die meisten Patienten hatten positive EBV-Titer. In dieser Gruppe traten 5 Serokonversionen auf, alle in der Leukämiegruppe (1 CMV, 1 EBV, 1 HSV, 2 VZV). Das mittlere Alter der Leukämiepatienten war 8 Jahre, in der Tumorgruppe dagegen 12 Jahre.

Antikörper gegen 2 Viren der Herpesgruppe fanden sich bei 32 Patienten (38%). Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 10,5 Jahre. Es trat eine CMV-Serokonversion auf.

12 Patienten (14%), davon 8 aus der Tumorgruppe, wiesen Antikörper gegen 3 Herpesviren auf. In dieser Gruppe wurde eine CMV-Serokonversion beobachtet. Das Durchschnittsalter betrug bei den Tumorpatienten 7,6 Jahre, bei den Leukämien 10,8 Jahre.

Nur 2 Patienten aus der Tumorgruppe, im Durchschnitt 12,5 Jahre alt, hatten schon zu Beginn der Studie Antikörper gegen alle Viren der Herpesgruppe.

In der Leukämiegruppe korrelierte die zunehmende Durchseuchung mit einzelnen Viren der Herpesgruppe mit dem Patientenalter. Auch bei den Tumorpatienten befanden sich die jüngsten Kinder in der Gruppe, die keinerlei Antikörper aufwies. Mit zunehmender Durchseuchung wurde dagegen keine Korrelation mehr zum Alter gefunden. Allerdings sind die Patientenzahlen zu klein, um daraus Schlußfolge-

rungen ziehen zu können.

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 11 Patienten Antikörper gegen je ein Virus der Herpesgruppe nachweisbar. Bei 2 Kindern konnten keine für den entsprechenden Virusinfekt typischen Symptome gefunden werden. In 3 Fällen waren die klinischen Zeichen nicht sicher zuzuordnen. Nur 6 Patienten wiesen typische Symptome einer CMV-, HSV-oder VZV-Erkrankung auf.

Virusisolierungen wurden in insgesamt 82 Fällen versucht. Das Untersuchungsmaterial stammte meist von Patienten mit Leukämien. In erster Linie wurden Stuhl, (12 Proben), Urin (26 Proben),und Rachenabstriche (29 Proben) untersucht, außerdem Liquor (12 Proben), sowie Rachenspülwasser, Tracheal- und Bronchialsekret. Das Untersuchungsmaterial stammte von 31 Patienten. Luftwegsinfekte einschließlich Pneumonien standen an der Spitze der Indikationen zur Untersuchung (36 Fälle). In 16 Fällen wurde Material von Patienten mit unklarer Enzephalitis oder Meningitis sowie Liquor von Kindern mit leukämischer ZNS-Infiltration geschickt. Bei 9 Patienten bestand unklares Fieber, von diesen Kindern wurden 16 Proben eingesandt. 6 Rachenabstriche stammten von Kindern mit ulzeröser Stomatitis bzw. Herpes. In 2 Fällen konnten Herpesviren nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten wurde eine unklare Leukozytose angegeben, 6 Proben wurden ohne Indikation geschickt. Mit Ausnahme der beiden Herpesfälle blieben alle Isolierungsversuche negativ.

3.6. Stellenwert von Virusinfektionen in der Gesamtheit infektiöser Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten

Während der Studie wurden insgesamt 414 infektiöse Erkrankungen registriert, die Mehrzahl entfiel auf die Gruppe der Leukämiepatienten. Allerdings war hier die Gesamtdauer der Überwachung pro Patient deutlich länger als in

der Tumorgruppe. Tabelle 12 gibt die absolute und relative Häufigkeit infektiöser Erkrankungen während intensiver Chemotherapie, Bestrahlungs- und Erhaltungstherapie bei Tumor- und Leukämiepatienten an:

Anzahl Infektionen / Patientengruppe	Induktion/ Intensivth.	Bestrahlung	Erhaltung	Gesamt
Leukämien (N=43)	77 (28%)	13 (5%)	182 (67%)	272
Tumoren (N=42)	20 (14%)	7 (5%)	115 (81%)	142

Tab.12: Häufigkeit von Infektionen in verschiedenen Stadien der Therapie maligner Tumoren und Leukämien

Mit Ausnahme einer etwas geringeren Infektionshäufigkeit zur Zeit intensiver Chemotherapie bei Tumoren ergeben sich keine besonderen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Um das Infektionsrisiko in den verschiedenen Therapiephasen beurteilen zu können, muß allerdings die Anzahl infektiöser Erkrankungen auf einen jeweils gleichen Zeitraum bezogen werden. In Tabelle 13 wurde die Zahl der Infekte auf je einen Monat Intensiv-, Strahlen- bzw. Erhaltungstherapie bezogen:

Infektionen/ Monat / Patientengruppe	Induktion/ Intensivth.	Bestrahlung	Erhaltung
Leukämien	1,8	1,6	0,7
Tumoren	0,5	0,4	0,7

Tab.13: Anzahl Infektionen pro Monat Intensiv-, Strahlen- oder Erhaltungstherapie bei Leukämien und Tumoren

Auffallend ist das offensichtlich geringere Infektionsrisiko bei Kindern mit malignen Tumoren. Die zytostatische Remissionserhaltungstherapie wird in dieser Gruppe v.a. als Stoßtherapie mit meist zwei- bis dreiwöchigen Pausen durchgeführt. Demgegenüber erhalten Patienten mit Leukämien oft täglich zytostatische Substanzen. Trotzdem unterscheidet sich die Infektionshäufigkeit während der Remission in beiden Gruppen kaum. Deutliche Differenzen bestehen vor allem während der Induktions- und Intensivtherapie sowie bei Bestrahlung. Bei Kindern mit Leukämien treten während der Induktionsphase auch gehäuft Agranulozytosen auf. Obwohl auch bei Tumorpatienten eine Polychemotherapie durchgeführt wird, sind derartige Gefahren bei Tumorpatienten wesentlich geringer. Die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen könnten deshalb eher mit einer massiven Störung der Infektabwehr durch die Grundkrankheit bei Patienten mit Leukämien erklärt werden. Auch die fehlenden Unterschiede der Infekthäufigkeit in den verschiedenen Phasen der Tumortherapie sprechen gegen die immunsuppressive Therapie als alleinigen Risikofaktor für Infektionen.

Eine ätiologische Klärung konnte nur bei 80 infektiösen Erkrankungen (19% aller beobachteten Infekte) erreicht werden. 57% dieser Erkrankungen waren durch Viren verursacht, 29% bakteriell bedingt. In 14% der Fälle wurden Pilze als Erreger nachgewiesen, meist Candida albicans.

Am häufigsten kamen Infekte der oberen Luftwege zur Beobachtung. Diese Erkrankungen konnten nur sehr selten ätiologisch geklärt werden. Zu den Erregern zählten sowohl Herpesviren (CMV, EBV), als auch Adeno-, Parainfluenza-, Röteln- und Mumpsvirus sowie Bakterien.

Bei den Pneumonien waren zweimal Bakterien, einmal Candida albicans, 1x VZV und einmal CMV die Ursache. Bei Harnwegsinfekten wurden nur Bakterien als Erreger nachgewiesen.

In 13 Sepsisfällen konnten fünfmal Bakterien und einmal Candida albicans isoliert werden. In einem Fall trat

die Sepsis im Rahmen einer schweren HSV-Erkrankung auf, einmal bei einer schweren Zytomegalie. Herpes simplex und Varizella-Zosteraffektionen sind in den Abschnitten 3.3. und 3.4. genau abgehandelt.

Ein Fall von Meningitis trat bei einer serologisch gesicherten Mumpsinfektion auf.

Zu den infektiösen Haut- und Schleimhauterkrankungen zählten unter anderem Staphylodermien und Soorbefall. Bei zwei Patienten mit ulzeröser Stomatitis konnten Herpesviren aus Rachenabstrichen isoliert werden.

2 Kinder mit Enteritis schieden Salmonellen mit dem Stuhl aus, eine infektiöse Durchfallerkrankung war durch Candida albicans verursacht.

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Infektionen und die Anzahl ätiologisch geklärter Fälle in der Tumor- und Leukämiegruppe.

Art der Infektion	Leukämien		Tumoren	
	Anzahl Infektionen	Anzahl geklärt	Anzahl Infektionen	Anzahl geklärt
Leichter Infekt d. oberen Luftwege	113	3	62	3
Mittelschwerer Infekt d. oberen Luftwege	53	8	19	1
Pneumonie	5	4	5	1
Harnwegsinfekt	2	2	7	4
Enteritis	11	3	15	0
Sepsis	10	6	3	2
Verdacht auf Hepatitis	4	1	1	1
Enzephalitis/ Meningitis	4	1	2	0
Herpes simplex	19	19	3	2
Varizellen/ Zoster	5	2	3	2
Infektiöse Haut/ Schleimhauterkr.	38	7	19	5
Sonstiges	8	2	3	1
Gesamt	272	58	142	22

Tab.14: Beobachtete Infekte und Anzahl ätiologisch geklärter Erkrankungen in der Leukämie- und Tumorgruppe

In der Rubrik "Sonstiges" sind verschiedenste Infektionskrankheiten subsummiert, z.B. Konjunktivitis, Orchitis, Balanitis, aber auch typische Röteln- oder Masernerkrankungen.

Eine spezifisch antivirale Therapie wurde verhältnismäßig selten durchgeführt. Während der 15 Monate dauernden Studie bekamen insgesamt 15 Patienten γ-Globulin, 12 davon aus der Leukämiegruppe. In einem Drittel der Fälle war die γ-Globulingabe prophylaktisch, z.B. nach Inkubation von Röteln, Masern oder Varizellen. Eine therapeu-

tische Indikation bestand u.a. in Fällen von Agranulozytose, hohem Fieber oder schweren Luftwegsinfekten wie Pneumonien.

7 Patienten bekamen Immunserum gegen VZV oder Röteln, ein Mädchen mit aplastischer Anämie während eines Zosters, alle anderen prophylaktisch, meist bei Inkubation von Varizellen.

Obwohl nicht selten z.T. schwere HSV-Infektionen zur Beobachtung kamen, wurden nur 2 Mädchen mit ALL mit Joddesoxyuridin bzw. Tromantadin behandelt.

Die immunstimulierende Substanz Isoprinosin wurde in 3 Fällen je 14 Tage lang gegeben. Die Indikation bestand je einmal in unklarer Enzephalitis, CMV-Infektion und Varizellenpneumonie. Inwieweit Isoprinosin tatsächlich in der Lage ist, schwere Virusinfektionen abzukürzen oder im Verlauf zu mildern, müssen erst Doppelblindstudien an großen Patientenkollektiven zeigen. Anhand der drei vorliegenden Beispiele lassen sich keine Aussagen bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit machen.

Während des Beobachtungszeitraums traten 17 Todesfälle auf (20%). 7 Kinder starben an einer Sepsis, in zwei Fällen blieb der Erreger unklar. In keinem Fall konnte ein Virus als unmittelbare Todesursache gefunden werden.

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle und ihre Ursachen:

Tab.15: Todesfälle und ihre Ursachen

Pat.gruppe	Patient	Diagnose	Todesursache
Tumoren	B.A.	Neuroblastom	Metastasen
	B.L.	Osteosarkom	Metastasen
	B.M.	Aplast. Anämie	Coli-Sepsis
	C.R.	Medulloblastom	Metastasen
	L.A.	Lymphosarkom	Sepsis
	M.E.	Medulloblastom	Metastasen
	M.Th.	Medulloblastom	Metastasen
	W.U.	Medulloblastom	Ventrikelblutg. b. Operation
Leukämien	A.F.	ALL	Sepsis (Pneumo-/ Streptokokken, Pseudomonas
	B.A.	ALL	unklar
	B.V.	ALL	unklar
	H.Th.	ALL	Methotrexat
	K.S.	ALL	unklar
	M.Ch.	ALL	Pseudomonassepsis
	M.M.	AML	Pseudomonassepsis
	M.V.	ALL	Candidasepsis
	R.A.	ALL	Sepsis

4. Diskussion

Zytomegalievirus

Die CMV-Durchseuchung liegt mit 19% für das Gesamtkollektiv der Patienten in der vorliegenden Studie auffallend niedrig. Je nach Art der untersuchten Grunderkrankung finden sich jedoch deutliche Unterschiede bezüglich der Durchseuchung. Am häufigsten wurden Antikörper bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie gefunden (in 75%). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß nur 4 Patienten mit AML untersucht wurden.

Eine auffallend niedere Durchseuchungsrate von 14% wiesen Kinder mit ALL auf. In der Literatur werden die Durchseuchungsraten bei Leukämiepatienten dagegen meist höher angegeben. Die beschriebenen Werte schwanken zwischen 11% und 87% (14,48,77,100). Allerdings sind die Patientenkollektive altersmäßig nicht vergleichbar, außerdem wurde mit verschiedenen Testverfahren gearbeitet.

In eigenen Untersuchungen wurden in der Tumorgruppe keine deutlichen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von CMV-Antikörpern in den einzelnen Untergruppen beobachtet. Die Berichte von Wertheim und Voute (107)über eine auffallend hohe CMV-Durchseuchung bei Kindern mit Neuroblastom und Wilms-Tumor konnten deshalb aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Von 5 Patienten mit Wilms-Tumor hatte kein einziger nachweisbare CMV-Antikörper, von 2 Patienten mit Neuroblastom reagierte ein Kind seropositiv.

Sullivan und Mitarbeiter (97) berichten über signifikante Unterschiede der CMV-Durchseuchung bei leukämischen Kindern in Abhängigkeit von der Dauer der zytostatischen Therapie: Patienten, die länger als einen Monat zytostatisch behandelt worden waren, wiesen in einem wesentlich höheren Prozentsatz CMV-Antikörper auf als Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer. Diese auffälligen

Differenzen werden damit erklärt, daß sich eine Immunsuppression durch Zytostatika erst nach einer Behandlungsdauer von mehr als 4 Wochen auswirkt und Kinder im ersten Monat der Chemotherapie noch ausreichende Abwehrkräfte besitzen.

Patienten mit Leukämien erreichen deutlich höhere GMT als Kinder mit Tumoren. Hodgkinpatienten, bei denen gelegentlich über hohe Titer berichtet wird (77), hatten in dieser Studie keine erhöhten Antikörperspiegel. Im Gesamtkollektiv wiesen Jungen etwas höhere GMT auf als Mädchen. Demgegenüber geben Wentworth und Alexander bei gesunden weiblichen Probanden höhere Antikörperspiegel sowie eine höhere CMV-Durchseuchung an(106).In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine Geschlechtsunterschiede bei den seropositiven Patienten gefunden.

Über CMV-Infektionen nach Bluttransfusion liegen mehrere Berichte vor (14,16,56,65,81). Die Menge transfundierten Blutes scheint mit der CMV-Infektionshäufigkeit zu korrelieren. Seropositive Patienten sind dadurch gefährdet, erneut an Zytomegalie zu erkranken. Als Latenzzeit zwischen Transfusion und Serokonversion werden für das CMV durchschnittlich 8 Wochen angegeben (81). Bei den aufgetretenen Infektionen vorher seropositiver Patienten sind die Autoren der Meinung, daß es sich eher um eine direkte Virusübertragung als um eine endogene Reinfektion handelt. Caul und Mitarbeiter (14) fanden bei 14 Leukämiepatienten, die z.T. mehrfach Frischblut erhalten hatten, eine CMV-Infektionsrate von 28,5 %. Von den 5 Patienten, denen Konservenblut (älter als 48 Stunden) transfundiert worden war, erkrankte keiner an Zytomegalie, auch traten keine Serokonversionen auf.

Cox und Hughes (16) untersuchten 36 ALL-Patienten, bei denen die Diagnose Zytomegalie durch Viruskulturen aus Speichel bzw. Urin gesichert war. 11 Patienten zeigten eine Virämie. Sie hatten mehr Transfusionen erhalten als die nicht-virämischen.

Auch nach Operationen am offenen Herzen, bei denen eine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden mußte, (57) sind CMV-Infektionen beschrieben, ebenso nach Nierentransplantation (1).

CMV-Erkrankungen werden auch häufig nach Knochenmarkstransplantationen gesehen (75, 102). Neimann und Mitarbeiter (75) berichten über 50 transplantierte Patienten, von denen 20 an einer interstitiellen Pneumonie erkrankten. Bei niedrigen Antikörpertitern (=1:16) kamen Zweiterkrankungen an Zytomegalie vor. Die meisten der beobachteten Pneumonien waren durch CMV verursacht, in zweiter Linie durch Pneumocystis carinii.

Die einzige Patientin aus dem eigenen Krankengut, die wegen aplastischer Anämie Knochenmark transplantiert bekam, war vor dieser Maßnahme CMV-seronegativ und blieb es auch nach dem Eingriff. Auch die Spenderin hatte keine Antikörper gegen das Virus.

Von 3 Patienten aus dem eigenen Krankengut, die im Verlauf der Studie an Zytomegalie erkrankten,konnte für 2 eine Virusübertragung durch Transfusion wahrscheinlich gemacht werden. Insgesamt ergab sich bei den Patienten mit Transfusionsanamnese eine Serokonversionsrate von 6%.

Bei Kindern, die keine Transfusionen erhalten hatten, traten in 10 % der Fälle Serokonversionen auf. Kritisch ist dabei anzumerken, daß einige Kinder, die Transfusionen bekommen hatten, noch innerhalb der postulierten Inkubationszeit von etwa acht Wochen starben und die Erkrankungsrate u.U. deshalb so niedrig ist.

Benyesh-Melnick und Mitarbeiter (8) untersuchten die Häufigkeit der CMV-Ausscheidung im Urin bei Kindern mit Leukämien, malignen Tumoren, sowie gesunden Kontrollpersonen. Sie fanden keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen. Die Rate von Virusausscheidern bewegte sich zwischen 17 % und 20 %. Nach einer anderen Untersuchung (40) schieden von 50 Patienten mit malignen Erkrankungen vier das Virus im Urin aus.

In eigenen Untersuchungen konnte bei keinem der seropositiven Kinder eine Virurie nachgewiesen werden, obwohl in einigen Fällen mehrere Isolierungsversuche durchgeführt wurden. Auch eine Patientin mit serologisch gesicherter CMV-Infektion schied keine Viren im Urin aus.

Bei CMV-seropositiven Virusausscheidern kommt es auch häufig zu einer Virämie (16). Die Autoren betonen jedoch, daß aus dem Vorliegen einer Virämie nicht auf eine akute Infektion geschlossen werden kann. Selbst Patienten mit ALL, bei denen das CMV in Leukozyten gezüchtet werden konnte, wiesen teilweise keinerlei Anzeichen einer Zytomegalieinfektion auf. Die Autoren halten eine latente, durch Zytostatika unterhaltene CMV-Infektion für möglich. Auch Armstrong und Mitarbeiter (2) berichten über asymptomatische Zytomegalieinfektionen bei Kindern mit Leukämie. Im eigenen Krankengut zeigten alle 4 Patienten mit Serokonversion bzw. nachweisbaren IgM-Antikörpern auch klinische Zeichen einer CMV-Erkrankung. Lediglich bei einer Patientin mit M. Hodgkin, deren Antikörpertiter von 1:4 auf 1:32 stieg, könnte es sich um eine asymptomatische Reinfektion gehandelt haben.

Bei Patienten, die unter immunsuppressiver Behandlung stehen, wird vor allem die Pneumonie als Komplikation einer Zytomegalie gefürchtet (84,102). Rinker und McGraw (84) berichten über 2 Patienten mit fataler CMV-Pneumonie bei Leukämie. Auch wird ein gehäuftes Zusammentreffen mit Pneumocystis carinii angegeben.

Cangir und Mitarbeiter (10) behandelten 5 Kinder mit ALL, die an einer CMV-Pneumonie erkrankt waren, mit Floxuridin. Nach Gabe dieser Substanz erholten sich alle 5 Patienten selbst von schweren Infektionen.

Von den 4 eigenen Patienten mit akuter CMV-Infektion entwickelte ein Mädchen eine Pneumonie. Diese Patientin wurde mit Isoprinosin behandelt und erholte sich gut von der Erkrankung.

Obwohl bei Patienten unter Immunsuppression ein er-

höhtes Infektionsrisiko besteht, sind die genauen Auswirkungen zytostatischer und immunsuppressiver Substanzen auf die Funktion des Immunsystems nicht bekannt. Die Folgen der Chemotherapie maligner Erkrankungen werden von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt:

Caul und Mitarbeiter (14) fanden bei 4 Kindern sehr starke Titerschwankungen, ohne daß klinisch ein Anhalt für eine Reinfektion gegeben war. Viren konnten im Urin nicht nachgewiesen werden. Deshalb wurde die Instabilität der Antikörperspiegel auf die intensive Chemotherapie zurückgeführt, die diese Patienten wegen beginnender Rezidive erhielten.

Soucek und Mutz (92) dagegen glauben nicht an eine Depression der Immunabwehr durch Zytostatika. Sie beschreiben einen Patienten mit Histiozytosis X, der während einer Zytomegalieerkrankung mit Leberbeteiligung und Pneumonie weiter polychemotherapeutisch behandelt wurde. Die Infektion heilte trotzdem ohne spezifische antivirale Therapie komplikationslos aus.

Auch eigene Untersuchungen bestätigen, daß sich selbst eine intensive zytostatische Therapie offensichtlich nicht auf die Antikörpertiter auswirkt. Von 85 Patienten wies nur ein Kind stärkere Titerschwankungen auf, die gleichzeitig alle vorhandenen Herpesvirus-Antikörper betrafen. Einige Patienten zeigten Titerschwankungen, die jedoch immer nur Antikörper gegen je ein Virus betrafen. Die Titer anderer Herpesvirus-Antikörper blieben gleichzeitig konstant, was gegen eine Störung der humoralen Immunitätslage insgesamt spricht.

Dem Cyclophosphamid wird eine besonders starke Depression der humoralen Immunität zugeschrieben (78). In eigenen Untersuchungen konnte jedoch bei Patienten, die u.a. mit Cyclophosphamid behandelt wurden, keine stärkere Depression der Antikörperspiegel gefunden werden. In der Gruppe cyclophosphamidbehandelter Kinder fanden sich genauso häufig erhöhte GMT gegen Herpesviren als bei Pa-

tienten, die nie Cyclophosphamid erhalten hatten. Auch akute Erkrankungen durch Herpesviren verliefen in beiden Gruppen gleich schwer.

Epstein-Barr-Virus

EBV-Antikörper wurden bei vielen malignen Erkrankungen bestimmt, vor allem aber beim M. Hodgkin (12,17,37,38,44,50, 54,60,61,89). Tabelle 16 (S.58) gibt einen Überblick über die Ergebnisse aus 8 verschiedenen Studien.

Auffallend ist, daß sich Patienten- und Kontrollgruppen bezüglich der Durchseuchung mit dem EBV oft nicht unterscheiden. Patienten mit M. Hodgkin haben jedoch in allen Fällen signifikant höhere GMT. Zum Teil werden auch unterschiedliche GMT für männliche und weibliche Patienten angegeben.

Im eigenen Krankengut findet sich ebenfalls ein auffallend hoher GMT, der bei Hodgkinpatienten höher liegt als in allen anderen Patientengruppen. Die 4 seropositiven Kinder mit M. Hodgkin konnten in der vorliegenden Studie im Durchschnitt 10 Monate lang beobachtet werden. Im Gegensatz zu anderen Autoren (5,6,45) sanken die Antikörperspiegel nach intensiver Strahlen- und Chemotherapie in 3 Fällen nicht ab, sondern stiegen bei 2 Kindern sogar an.

Unterschiedlich hohe Antikörperspiegel werden auch in verschiedenen Stadien der Lymphogranulomatose gefunden (43, 60,61). Die höchsten Titerwerte findet man in den Stadien III und IV. Eine Korrelation zwischen Titerhöhe und klinischer Aktivität wird von Johansson und Mitarbeitern beschrieben (54), von anderen Autoren jedoch abgelehnt (38, 77). Auch die Behandlungsdauer scheint einen Einfluß auf die Titerhöhe auszuüben (43,49,61). Hesse und Mitarbeiter (49) errechneten bei Patienten vor Therapiebeginn einen niedrigeren GMT als zu einem späteren Behandlungszeitpunkt.

Autor	Pat. zahl	% seropos. 1:10	GMT	% m.erhöhtem Titer	Kontrollen % seropos.	GMT	% m. erhöhtem Titer
Henle u. Henle (44)	489	90 %	1:105	40% ≥1:160	90 %	1:55	10%≥1:160
Johansson u. Mitarb. (54)	42	98 %	1:100	47% ≥1:160	94 %	1:43	17%≥1:160
Seidel (89)	30≤15 J. 55>15 J.	93 % 98 %	1:116 1:189	43% ≥1:160 67%≥1:160	60 % 88 %	1:59 1:73	16%≥1:160 24%≥1:160
Langenhuysen u. Mitarb.(60)	25	92 %	1:1576	92%≥1:320	92 %	1:585	88%≥1:320
Gotlieb-Stematsky(38)	67	90 %	1:67	46%≥1:320	56 %	1:9	0,5% ≥1:160
Carvalho u. Mitarb. (12)	44	98 %	1:172	42%≥1:320	65 %	1:51	?
Hesse u. Mitarb. (50)	185	95 %	1:272	54%≥1:320	95 %	1:141	30%≥1:320
Levine u. Mitarb.(61)	63	91 %	1:367	35% ≥1:640	?	1:91	?

Tab.16: Antikörper gegen das EBV und GMT bei Patienten mit M. Hodgkin und Kontrollpersonen

Mehrere Autoren prüfen die Zusammenhänge zwischen Immunstatus und Titerhöhe (19,49). Diehl und Mitarbeiter (19) untersuchten das Verhalten von Antikörpern gegen EBV in Abhängigkeit vom Zustand der T-Lymphozyten bzw. der Immunkompetenz des Patienten. Niedrige T-Lymphozytenzahlen korrelierten mit hohen EBV-Antikörperspiegeln. Die Antikörpertiter näherten sich den Werten von Kontrollpersonen, wenn der T-Lymphozytenanteil auf über 30 % stieg. Die Autoren erklären ihre Befunde damit, daß bei sinkenden T-Zellzahlen mehr Antigen im Körper vorhanden ist und die intakten B-Lymphozyten mit einer gesteigerten Antikörperproduktion darauf antworten.

Hohe Titer, v.a. bei der lymphozytenarmen Form der Lymphogranulomatose, sind häufig beschrieben (50,54,60,61, 93). Die lymphozytenreiche Form weist eher niedrige Antikörperspiegel auf.

Im Gegensatz zum M. Hodgkin weichen Prozentsatz positiver Titer sowie GMT bei Karzinomen und Sarkomen nicht signifikant von den Kontrollwerten ab (12,43,88,89,93). Eine Ausnahme machen nur:

1. Kindliche Neuroblastome (35,89) mit erhöhten Titern in 35 % der Fälle und einem GMT von 1:219 (89).
2. Lymphome des Erwachsenen: Mehrere Untersucher kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß bei Lymphomen des Erwachsenen wesentlich höhere Titer als bei Kontrollpersonen vorkommen (20,55,89).

Ein Vergleich einer Hodgkin-Patientengruppe mit normalen Kontrollpersonen ergibt zwar keine Unterschiede hinsichtlich der Durchseuchung, wohl aber bezüglich des GMT. Patienten mit Lymphom weisen einen höheren GMT auf als Hodgkinkranke (89). Beim kindlichen Lymphom - meist Lymphosarkom - wurden in der gleichen Untersuchung nur bei 3 % der Patienten erhöhte Titer gefunden, der GMT betrug 1:54 und unterschied sich damit nicht von den Werten der Kontrollgruppe.

In eigenen Untersuchungen wurde bei 4 Kindern mit Lym-

phosarkom ein GMT von 1:226 errechnet. Die Gesamtgruppe der Sarkome erreichte nur einen GMT von 1:133. Alle vier Patienten mit Lymphosarkom waren seropositiv.

Johansson und Mitarbeiter (55) untersuchten die Zusammenhänge zwischen lymphozytischen Lymphomen und EBV genauer: Leider unterscheiden sich Patienten- und Kontrollgruppen in dieser Studie altersmäßig sehr stark. Die Patientengruppe ist im Durchschnitt wesentlich älter als die Kontrollgruppe. Geht man davon aus, daß sich die Titerhöhe im Lauf des Lebens ändert (89,98,103), so muß dies bei der Interpretation berücksichtigt werden. Die GMT waren gegenüber Kontrollpersonen signifikant erhöht, v.a. bei wenig differenzierten Malignomen. Bei Primärlokalisation im Magen-Darm-Trakt ergaben sich höhere Titer als bei Tumoren in Lymphknoten. Die Autoren erklären diese Beobachtung mit dem Vorhandensein zweier Lymphozytenpopulationen, die verschiedenen Steuerungsmechanismen unterliegen.

Auch bei Leukämien wurden vielfach Antikörperbestimmungen durchgeführt (32,55,62,70,89,99). Bei der akuten lymphatischen Leukämie des Kindes weicht die Durchseuchung mit dem EBV nicht von der bei Gesunden ab (32,89,99),manche Autoren finden jedoch bei der ALL höhere Titer (89).

Eigene Untersuchungen ergaben bei Patienten mit ALL hohe GMT, die Titer waren höher als in allen Tumorgruppen, mit Ausnahme des M.Hodgkin.

Bei der akuten und chronischen myeloischen Leukämie finden sich ebenfalls gleiche Durchseuchungen wie bei den Kontrollen (32,89), auch bezüglich des GMT lassen sich oft keine signifikanten Unterschiede feststellen (62).

Gahrton und Mitarbeiter (32) untersuchten bei 52 akuten Leukämien den Einfluß von Krankheitsaktivität und Therapie auf die Antikörperspiegel. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen Akutphase, Remission oder Rezidiv. Die Therapie hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Antikörpertiter, allerdings wurden in 4 Fällen Titerabfälle beobachtet. Da alle 4 Patienten in der Zeit Prednison erhal-

ten hatten, wird dessen immunsuppressive Wirkung als Ursache diskutiert.

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) liegen die Titermittelwerte im allgemeinen etwas höher als bei Gesunden (55,62,89). Nach Untersuchungen von Levine und Mitarbeitern (62) war ein Einfluß der Behandlung nicht feststellbar, die Titer korrelierten nicht mit absoluten Leuko- bzw. Lymphozytenzahlen.

Gerber und Mitarbeiter (34) betonen die Übertragungsmöglichkeit des EBV durch Bluttransfusionen. Sie berichten über 5 seronegative Patienten, die mit Hilfe einer Herz-Lungenmaschine operiert werden mußten. Vier der Patienten reagierten nach dem Eingriff EBV-positiv.

Von den 6 Kindern mit akuten EBV-Infektionen im eigenen Krankengut hatten 3 Bluttransfusionen erhalten.

Im Schrifttum werden bei gesunden jungen Erwachsenen 11,1 % bzw. 27 % Serokonversionen pro Jahr angegeben (76). Die Serokonversionsrate im eigenen Patientenkollektiv liegt demgegenüber deutlich niedriger.

Die Rolle der infektiösen Mononukleose (MI) bei ALL ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (18,30,31,63,67, 70,95,96). Eine ätiologische Relation zwischen EBV und akuter Lymphoblastenleukämie wird jedoch heute größtenteils abgelehnt (67,70).

Die klinische Diagnostik einer MI während einer akuten lymphoblastischen Leukämie bringt mitunter erhebliche Schwierigkeiten (63,96). Erst mit dem Erscheinen spezifischer EBV-Antikörper wird die Diagnose sicher.

Auch Patienten mit anderen malignen Grunderkrankungen bieten beim Auftreten einer akuten EBV-Infektion oft differentialdiagnostische Probleme, z.B. bei malignen Lymphomen oder M.Hodgkin (86).

Bei den 6 Kindern des eigenen Krankenguts mit Serokonversionen bzw. nachweisbarem EBV-IgM wurde in keinem Fall eine typische Mononukleose beobachtet. Bei 2 Patienten, einem Jungen mit M.Hodgkin und einem Mädchen mit Lymphosarkom

könnten die aufgetretenen Lymphknotenschwellungen durchaus als Symptome der Grundkrankheit gedeutet werden. Auffallend häufig fanden sich gleichzeitig andere Viruserkrankungen, so in einem Fall eine akute Zytomegalie und in 2 Fällen Röteln mit nachweisbaren IgM-Antikörpern. Die hohen EBV-IgG-Titer bei einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie (Maximaltiter 1:2560) könnten als Folge einer T-Zell-Suppression durch die zytostatische Therapie gedeutet werden. Die Störung der zellulären Immunität führt zu einem erhöhten Anfall von Antigen und damit zu hohen Antikörperspiegeln.

In einer Münchner Studie wurden bei 17 von 114 Tumor- oder Leukämiepatienten mit nachweisbaren IgG-Antikörpern auch IgM-Antikörper gegen das EBV gefunden (89). Die meisten IgM-positiven Patienten zeigten hohe IgG-Titer. Auch das Auftreten von IgM bei bereits längere Zeit nachweisbaren IgG-Antikörpern wird beschrieben. Hierbei wird eine Reaktivierung latenter Infektionen angenommen.

Bei der infektiösen Mononukleose wurden auch Zellen gefunden, die Reed-Sternberg-Zellen gleichen. Durch diese Befunde wurde die Diskussion um eine Virusätiologie des M. Hodgkin neu belebt (6,38,60,64,86). Da nach MI gehäuft Lymphogranulomatosen auftreten, wird die Möglichkeit diskutiert, daß die MI u.U. in einen M.Hodgkin übergehen kann (6). Viele Autoren jedoch lehnen eine Virusätiologie durch EBV bei der Lymphogranulomatose ab (5,17).

Die Züchtung EBV-haltiger permanenter Zellkulturen ist mehrfach gelungen (58,69). Nicht nur aus Burkitt-Lymphomzellen lassen sich EBV-tragende Kulturen herstellen, auch aus dem Blut von Patienten mit ALL, AML, CLL, M.Hodgkin und Retikulumzell-Sarkom können lymphoblastische, virushaltige Zellen kultiviert werden (69). Im eigenen Patientenkollektiv wurden EBV-haltige Lymphosarkomzellen kultiviert.

Herpes simplex-Virus

HSV-antikörperpositive Seren finden sich im eigenen Krankengut bei knapp 50 % für das Gesamtkollektiv. Am häufigsten kommen seropositive Patienten in der Gruppe der Sarkome, der akuten lymphatischen Leukämien, sowie bei Kindern mit Tumoren des Nervengewebes vor. Allerdings sind die Patientenzahlen in den Untergruppen sehr klein. Von den 6 Patienten mit M.Hodgkin hatte keiner HSV-Antikörper.

Die Beziehungen zwischen HSV und M.Hodgkin sind Gegenstand mehrerer Untersuchungen (13,37,50,52). Catalano und Goldmann (13) verglichen das Vorkommen von HSV-Typ 1- und 2-Antikörpern bei Hodgkinpatienten mit der Infektionshäufigkeit bei geeigneten Kontrollpersonen. Die Durchseuchung mit HSV 2 ist bei männlichen Hodgkinpatienten mit 33,3 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Eine Erhöhung des GMT konnte in der Patientengruppe nicht festgestellt werden. Insgesamt kamen bei jüngeren Patienten häufiger HSV-Antikörper vor.

Hesse und Mitarbeiter (50) fanden bei Hodgkinpatienten nicht nur hohe EBV-Titer, sondern auch signifikant höhere HSV-GMT. Bei der nodulären Sklerose ergaben sich auch gegenüber Kontrollwerten signifikant erhöhte GMT. Eine Übereinstimmung von hohen Titern gegen EBV und HSV konnte nicht gefunden werden.

In einer anderen Studie wurde das Vorkommen von HSV-Antikörpern in Abhängigkeit von der klinischen Aktivität des M.Hodgkin betrachtet und mit einer Kontrollgruppe sowie Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen verglichen (52). Patienten mit klinisch aktivem M.Hodgkin reagierten in 24,7 % seropositiv, die Kontrollgruppe dagegen nur in 15,4 %. Patienten mit über 5-jähriger Remission bzw. die Non-Hodgkin-Lymphomgruppe hatten nur in 5,5 % bzw. 6,6 % nachweisbare HSV-Antikörper. Die Titer änderten sich - wie im eigenen Patientenkollektiv - durch die Therapie nicht, sie waren jedoch bei der Entwicklung der Lymphogranulomatose höher

als zu Beginn der Remission. Wie beim EBV, so ergeben sich auch beim HSV signifikant höhere Titer im Stadium IV, in fortgeschrittenen Stadien ist auch die Durchseuchung höher.

Morison findet bei Patienten mit malignem Lymphom und CLL höhere Durchseuchungen als beim M.Hodgkin. Für Patienten mit Karzinomen, Sarkomen und die Kontrollen ergab sich eine Infektionsrate von 11-15 % (72). Demgegenüber wiesen im eigenen Krankengut 59 % der Kinder mit Sarkomen HSV-Antikörper auf.

Zwischen Patienten- und Kontrollgruppen ergeben sich oft keine Unterschiede bezüglich der Durchseuchung (37,50). Aston und Mitarbeiter berichten allerdings über höhere Infektionsraten in ihrer Tumorgruppe (4). Von 69 Patienten mit Leukämien, Lymphomen und M.Hodgkin gelang in 11 Fällen eine Isolierung des HSV, 21,7 % litten an einer Herpesinfektion. Die Titer waren bei den Leukämien signifikant höher. Es konnten keine humoralen Immundefekte gefunden werden.

Im Gegensatz zu dieser Studie berichtet Ross (83) über niedrigere HSV-Infektionsraten bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Die Durchseuchung in seiner Patientengruppe mit Bronchialkarzinom lag um 50 % niedriger als die in der Kontrollgruppe.

Über HSV-Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie wird häufig berichtet. Muller und Mitarbeiter (74) sahen in 4 von 11 Fällen einer Herpeserkrankung komplizierte Verläufe. Meist hatte die Intensität der Tumorbehandlung keinen Einfluß auf die HSV-Infektion. Allerdings bestand eine Verbindung zwischen Krankheitsaktivität und Herpesverlauf: Patienten im akuten Stadium bzw. mit disseminierten Malignomen erkrankten schwerer. Die gestörte zelluläre Immunität scheint zu schweren Krankheitsbildern zu disponieren.

Gefürchtet ist die meist fulminant verlaufende Herpes-Enzephalitis.Oft verlaufen Erkrankungen des Zentralnervensystems mit dem HSV tödlich.

Rosen und Hajdu (82) untersuchten in Autopsien von 6694 Patienten mit bösartigen Erkrankungen die Häufigkeit und Lokalisation viszeraler Herpesinfektionen. Sie fanden in 31 Fällen typische Einschlußkörperchen, die allerdings keine Unterscheidung zwischen HSV und VZV ermöglichen. Betroffen waren in erster Linie der Ösophagus, auch hämorrhagische Pneumonien und Bronchitiden wurden beobachtet.

Bei der Herpes-Ösophagitis ergeben sich u.U. differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einer Soormanifestation. Weiden und Schuffler (105) berichten über einen Hodgkinpatienten, den sie wegen Candida-Ösophagitis antimykotisch behandelt hatten. Da die Erkrankung während dieser Therapie rezidivierte, wurde eine Probebiopsie durchgeführt. Sie zeigte intranukleäre Einschlußkörper, aus einem Ulkusabstrich konnten Herpesviren gezüchtet werden.

HSV-Infektionen treten bei Leukämien häufiger auf, auch werden öfter schwere Verlaufsformen gesehen.

Im eigenen Krankengut entwickelten nur 7 % der Tumorpatienten eine klinisch eindeutige HSV-Infektion, in der Leukämiegruppe dagegen 26 %. Bei der ALL kommen von der komplikationslosen Abheilung eines Herpes labialis (39) bis zur tödlichen Enzephalitis (26) die verschiedensten Manifestationen vor. Cappel und Klostersky (11) berichten über einen Fall von HSV-1-Meningitis bei akuter lymphatischer Leukämie. Die Infektion konnte serologisch und kulturell als HSV-Erkrankung gedeutet werden.

Auch über ausgedehnte HSV-bedingte Hautulzerationen bei chronisch myeloischer Leukämie wird berichtet (85).

Die HSV-Ätiologie zentralnervöser Komplikationen ist bei HSV-seropositiven Patienten schwer nachzuweisen. Im eigenen Kollektiv traten 2 Fälle von unklarer Enzephalitis auf, ebenso eine lymphozytäre Meningitis, wobei eine Virusätiologie nicht ausgeschlossen werden konnte. Aus dem Liquor konnten keine Herpesviren kultiviert werden. Die HSV-Antikörpertiter blieben bei 2 Patienten konstant, in einem Fall stiegen sie um 2 Stufen an. Da aber auch bei anderen

Patienten Titeranstiege über 2 Stufen auftraten, ohne daß klinische Symptome bestanden, kommt diesem Befund wohl keine Bedeutung zu. Die Möglichkeit einer HSV-IgM-Bestimmung, vergleichbar den IgM-Tests für CMV und EBV könnte in solchen Grenzfällen zu einer ätiologischen Klärung beitragen.

Varizella-Zoster-Virus

Die serologischen Befunde über die VZV-Durchseuchung sind nur bedingt verwertbar, da mit der KBR nur kurzzeitig nachweisbare Antikörper erfaßt werden. Bei eigenen Untersuchungen reagierten 32 % der Patienten mit bekannter Windpockenerkrankung seronegativ.

Feldmann und Mitarbeiter (27) untersuchten Kinder mit ALL oder Lymphosarkom, bei denen Varizellen bekannt waren. 6,3 % reagierten kurz nach dem Erstkontakt mit dem VZV in der KBR seronegativ, sie zeigten erst bei Reinfektionen ansteigende Titer. In 53 % der Fälle wurden Serokonversionen festgestellt. Über 70 % der Kinder hatten erhöhte Titer.

In einer Untersuchung von Luthardt und Wehinger (66) reagierten 69,8 % der in der KBR negativen Seren im Immunfluoreszenztest positiv. Damit erscheint die KBR als Methode zur Feststellung von Durchseuchungsraten ungeeignet.

Besonders bei Zosterpatienten wurden oft serologische Untersuchungen durchgeführt, v.a. beim M.Hodgkin.

Morison (72) findet im Gegensatz zu anderen Autoren beim M.Hodgkin niedrigere Zosterraten als bei der chronisch lymphatischen Leukämie und beim malignen Lymphom.

Die Häufigkeit von Zostererkrankungen ist je nach dem Stadium der Lymphogranulomatose verschieden, im Stadium IV findet man die meisten Erkrankungen (87,110,111). Disseminierte Formen sahen die Untersucher bei 16 bis 30 % der Patienten (36,87), vorwiegend im Stadium IV (111). Signifikant erhöhte Titer kommen dagegen häufiger im Stadium I sowie bei aktiver Lymphogranulomatose vor (52). Nicht alle

Zosterpatienten reagierten in der KBR positiv.

Faktoren, welche die Entstehung des Zoster beeinflussen, sind beim M.Hodgkin besonders intensiv untersucht:

Ein Zoster manifestiert sich bevorzugt in vorgeschädigten Dermatomen. Über eine erhöhte Zosterhäufigkeit bei bestrahlten Patienten wird vielfach berichtet (87,110,111). Schimpff und Mitarbeiter (87) fanden in 84 % der Zosterfälle eine Bestrahlungsanamnese. Feldmann und Mitarbeiter (28) betonen dagegen, daß eine Bestrahlung die Zosterhäufigkeit nicht verändert, die Lokalisation jedoch wesentlich beeinflußt. 79 % ihrer vorher bestrahlten Patienten bekamen einen Zoster in den entsprechenden Dermatomen. Solche Ergebnisse werden von anderen Autoren mehrfach bestätigt (36,73, 111). Ob für derartige Manifestationen wirklich die vorausgehende Bestrahlung oder nicht vielmehr eine Tumorinfiltration verantwortlich zu machen ist, bleibt unklar.

Zostererkrankungen sind im eigenen Krankengut zu selten, um zu diesem Punkt Stellung nehmen zu können.

Über die Auswirkungen von Chemotherapie und Splenektomie auf die Zosterhäufigkeit beim M.Hodgkin sind die Meinungen geteilt. Goffinet und Mitarbeiter (36) untersuchten 1130 Patienten mit Lymphogranulomatose im Zeitraum von 1959 bis 1970. Die meisten Zosterfälle traten nach der Einführung der Polychemotherapie nach dem MOPP-Schema (Mustargen, Oncovin, Procarbazin, Prednison) sowie der Routine-Splenektomie auf. Der Einfluß der Routine-Splenektomie auf die Häufigkeit des Zoster war signifikant, im Gegensatz zu den Untersuchungen von Zeile und Mitarbeitern (111).

Andere Autoren kommen zu dem Schluß, daß sich die Chemotherapie des M.Hodgkin wahrscheinlich nicht auf das Auftreten von VZV-Infektionen auswirkt (28,33,73).

Eine Analyse des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Zoster und Zeitpunkt der Diagnose eines Malignoms zeigt, daß die meisten Infektionsfälle im ersten Jahr der Erkrankung auftreten (28,36), in einer Studie (36) waren es 84 %, bei Patienten aus dem eigenen Krankengut mit Zoster in der

Anamnese bzw. im Überwachungszeitraum der Studie 75 %.

Eine wesentliche Rolle für Verlauf und Entwicklung einer VZV-Infektion spielt die Krankheitsaktivität (28). Bei M.Hodgkin, ALL und Lymphosarkom ereignen sich die meisten Zosterfälle während einer Remission, bei soliden Tumoren dagegen häufiger im aktiven Tumorstadium bzw. bei Metastasierung. Ein hoher Prozentsatz der VZV-Infizierten befindet sich in einem späten Stadium der Grunderkrankung. Bei hoher klinischer Aktivität des Tumors kommt es auch gehäuft zu schweren Verläufen.

Die Genese des Zoster ist noch nicht mit letzter Sicherheit geklärt. Im allgemeinen wird angenommen, daß das Virus latent persistiert und durch lokale Abwehrschwäche, beispielsweise aufgrund einer Tumorinfiltration oder Bestrahlung reaktiviert wird (73).

Als Komplikationen sind bei Malignompatienten vor allem disseminierte VZV-Erkrankungen gefürchtet. Feldmann und Mitarbeiter (28) geben eine Komplikationsrate von 12 % an. Oft handelt es sich dabei um Pneumonien, die offensichtlich häufiger bei Varizellen als beim Zoster vorkommen (72).

Feldmann und Mitarbeiter (27) fanden bei 32 % ihrer Patienten einen viszeralen Befall mit VZV, unabhängig von der Aktivität der Grundkrankheit. Die Schwere der Infektion korrelierte mit der Leukozytenzahl.

Über schwere hämorrhagische Exantheme berichten Luthardt und Wehinger (66). Ein solch komplizierter Verlauf ist bei Leukämiepatienten jedoch keineswegs die Regel.

Eine Besonderheit konnte Howarth beobachten (53): Bei einem Kind mit akuter lymphatischer Leukämie traten dreimal im Abstand von 6-10 Monaten klinisch typische Windpokken auf, ohne daß ein Kontakt mit HSV oder VZV nachweisbar war. Im elektronenmikroskopisch untersuchten Bläscheninhalt waren Herpesviren zu sehen, eine Kultivierung des Virus gelang nicht.

Bartsokas (7) stellt einen Zusammenhang zwischen Corticoidtherapie und Windpockenverlauf her. Wird eine Stero-

idbehandlung vor der Infektion abgebrochen, haben die Varizellen eine hohe Letalität, da der Streß der Infektion wegen therapiebedingter Suppression der Nebennierenrindenfunktion nicht bewältigt werden kann.

Wilson und Mitarbeiter (110)beschreiben bei einem von 31 Zosterpatienten einen disseminierten Verlauf mit Enzephalitis.

Wichtig für das Zustandekommen einer VZV-Affektion ist der Immunstatus des Patienten (21). Bei disseminiertem Zoster sind periphere Lymphozytenzahl und Immunglobuline obligat erniedrigt, die zelluläre Immunabwehr geschwächt (73). Bei komplikationslosem Verlauf findet man normale Antikörperspiegel.

Über deutliche Unterschiede in der Interferonproduktion zwischen Gesunden und Tumorpatienten wird gelegentlich berichtet (3). Die Interferonkonzentrationen liegen bei Tumorpatienten meist wesentlich niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen. Diese Befunde tragen dazu bei, den oft schweren Verlauf von Virusinfektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen zu erklären.

Häufigkeit und Schweregrad von Infektionskrankheiten unter immunsuppressiver Behandlung

Im eigenen Krankengut traten bei Kindern mit Leukämien wesentlich häufiger Infektionen auf als in der Tumorgruppe. Auffällig ist außerdem das erhöhte Infektionsrisiko von Leukämiekindern während der Induktionsphase bzw. im Stadium intensiver Chemotherapie. Auch die Anzahl infektiöser Erkrankungen während der Remission könnte allerdings noch etwas höher sein, da die Kinder in dieser Phase nicht so häufig ambulant kontrolliert werden und sich v.a. leichte Luftwegsinfekte u.U. der Beobachtung entziehen.

Weitaus am häufigsten kamen leichte und mittelschwere Infekte der oberen Luftwege zur Beobachtung. Diese Erkran-

kungen konnten in den seltensten Fällen ätiologisch geklärt werden. Vermutlich handelte es sich meist um virale Erreger wie z.B. Rhinoviren, die in der vorliegenden Studie nicht serologisch erfaßt wurden.

Bei den serologisch geklärten Virusinfektionen handelte es sich in erster Linie um Erkrankungen mit Viren der Herpesgruppe, vor allem HSV. Untersuchungen über respiratorische Viren wie z.B. Adeno-, RS-, Influenza- und Parainfluenzaviren wurden am gleichen Patientenkollektiv in einer Parallelstudie durchgeführt (59). Solche Infektionen traten weitaus seltener auf und verursachten auch keine Komplikationen.

Auch Feldmann und Mitarbeiter (29) finden im Gegensatz zu Herpesviruserkrankungen bei Infektionen mit Influenzaviren einen unkomplizierten Verlauf. Krankheitsaktivität und zytostatische Therapie beeinflussen den Infektionsverlauf nicht.

Bei den Virusinfektionen haben disseminierte Herpesviruserkrankungen die höchste Letalität, es werden bis zu 40 % angegeben (25).

Simone und Mitarbeiter (91) berichten über 26 Todesfälle bei akuter lymphatischer Leukämie in Remission. In 24 Fällen waren infektiöse Erkrankungen die Ursache, 23mal handelte es sich um nicht-bakterielle Erreger. 15 Patienten starben an Pneumonien, die hauptsächlich durch Pneumocystis carinii (47%) und Herpesviren (40%) verursacht waren. Insgesamt waren 14 Todesfälle virusbedingt.

Bei Patienten unter Immunsuppression sind vor allem auch gramnegative Bakterien gefürchtet. Patienten mit Agranulozytose, z.B.nach Knochenmarkstransplantation, sind besonders gefährdet, da Antibiotika bei aplastischen Krisen weniger wirksam sind (102). Im eigenen Krankengut kamen 13 Sepsisfälle zur Beobachtung, 5 davon während einer Agranulozytose. Oft handelte es sich um gramnegative Bakterien als Erreger. Bei 7 Kindern verlief diese Komplikation letal, 3 davon starben in einer aplastischen Krise. Die üb-

rigen 10 Todesfälle, die im Verlauf der Studie auftraten, waren durch die Grundkrankheit bedingt oder blieben unklar.

Prophylaxe und Therapie viraler Erkrankungen unter Immunsuppression

Aufgrund der gefürchteten Komplikationen werden bei immundefizienten Patienten v.a. nach VZV-Inkubation häufig γ-Globuline oder Zosterimmunglobulin (ZIG) gegeben. Brunell und Mitarbeiter (9) gaben 9 Kindern nach Varizelleninkubation ZIG. Bei 5 der Patienten konnte dadurch eine Infektion verhindert werden, nur in einem Fall entstand eine schwere Erkrankung.

Geiser und Mitarbeiter (33) verglichen die Wirksamkeit von einfachem γ-Globulin und ZIG. In der Kontrollgruppe ohne Prophylaxe erkrankten alle Patienten an Windpocken. 17 Patienten bekamen γ-Globulin. Bei 16 kam es dennoch zum Ausbruch der Infektion, die in 2 Fällen schwer bzw. fatal verlief. Eine Gruppe von 27 Kindern erhielt ZIG. Nur in 8 Fällen kam es zu einer Infektion, die bei allen Patienten mild verlief.

Schimpff und Mitarbeiter (87) kommen zu ähnlichen Resultaten: von den 8 Patienten, die VZV-Immunplasma erhalten hatten, erkrankte keiner, in der Gruppe der 8 "unbehandelten" Kranken traten 2 Todesfälle auf. Die Autoren vermuten, daß auch eine therapeutische Gabe von VZV-Immunplasma schwere Verläufe günstig beeinflussen kann: 2 ihrer Patienten erholten sich nach dieser Behandlung selbst von schweren VZV-Komplikationen.

Von den eigenen Patienten bekamen insgesamt 15 γ-Globulin, 5 davon prophylaktisch. Bei 3 Kindern lag eine VZV-Inkubation vor, in den beiden anderen Fällen ein Kontakt mit Masern- bzw. Rötelnvirus. 2 Kinder erkrankten an unkomplizierten Varizellen, bei 2 anderen konnte eine Infek-

tion verhindert werden. Bei dem 5. Patienten war der Verlauf nicht weiter verfolgbar.

Indikationen für eine therapeutische Gabe von γ-Globulin waren in erster Linie schwere Luftwegsinfekte. In 2 von 10 Fällen nahm die Infektion trotzdem einen fatalen Verlauf.

Immunserum wurde in 7 Fällen gegeben, einmal therapeutisch bei einem Zoster. 5 Kinder bekamen VZV-Hyperimmunglobulin; drei davon blieben infektfrei, eine Patientin entwickelte leichte Windpocken. Bei einem Patienten kam es trotz der Prophylaxe zu einer schweren Erkrankung mit Varizellen und Enzephalitis, der Junge erholte sich jedoch ohne virostatische Therapie.

Eine Patientin erhielt prophylaktisch Röteln-Immunglobulin, womit die Erkrankung verhindert werden konnte.

Eine andere Möglichkeit, den Windpockenverlauf günstig zu beeinflussen, sehen manche Untersucher in der Gabe von Cytosin-Arabinosid (ARA-C). (53,66,79). ARA-C ist jedoch bei der Zytomegalieinfektion im Tierversuch nicht virostatisch wirksam. Es wird im Gegenteil eine erhöhte Mortalität bei ARA-C-behandelten Mäusen angegeben (78).

Ein erfolgversprechender Weg, komplizierte HSV- und VZV-Erkrankungen zu beherrschen, besteht in der Gabe von Vidarabin (ARA-A). Nach einer Studie von Whitley und Mitarbeitern (108) ist diese Substanz in der Lage, die Mortalität der HSV 1-Enzephalitis von 70 % bei Unbehandelten auf 28 % zu senken. Auch Zostererkankungen bei immunsupprimierten Patienten werden durch ARA-A schneller zur Abheilung gebracht (109).

Zur Behandlung der Zytomegalie wurden Pentamidin-Isoäthionat (75,102) und Floxuridin eingesetzt. Floxuridin führte selbst bei kritischen CMV-Erkrankungen leukämischer Kinder zur prompten Besserung (10).

Auch die immunstimulierende Substanz Isoprinosin wird als "Virostatikum" eingesetzt. In mehreren Studien wird die Wirksamkeit gegen HSV und VZV hervorgehoben (71,94). Ver-

schiedene Untersucher fanden eine signifikante Verkürzung von HSV- und VZV-Infektionen gegenüber der Plazebogruppe. Chang und Weinstein (15) konnten eine Senkung von Morbidität und Mortalität bei HSV 2-infizierten Hamstern feststellen. In Zellkulturen wurde das Wachstum von verschiedenen Viren erst in hohen Dosen gehemmt, andere Autoren konnten überhaupt keinen virostatischen Effekt von Isoprinosin auf infizierte Zellkulturen beobachten (22).

Drei Patienten aus dem eigenen Krankengut wurden je 14 Tage lang mit Isoprinosin behandelt. In allen Fällen bestanden schwere Erkrankungen. Alle 3 Kinder erholten sich wieder. Da jedoch keine Vergleichsmöglichkeit mit unbehandelten Kontrollen gegeben ist, kann nicht entschieden werden, ob der günstige Verlauf einer therapeutischen Wirksamkeit von Isoprinosin zuzuschreiben ist.

Zur Verbesserung der virologischen Überwachung von immunsupprimierten Kindern wäre es erstrebenswert, sämtliche Patienten vor Beginn einer zytostatischen Therapie serologisch auf Antikörper gegen Viren der Herpesgruppe und ev. Masern-, Mumps- und Rötelnviren zu untersuchen. Für das Varizella-Zostervirus ist z.B. der Immunfluoreszenztest der KBR vorzuziehen.

Bei VZV-positiven Patienten besteht immer die Gefahr eines Zoster, v.a. beim M.Hodgkin oder nach Bestrahlung. Besonders problematisch ist die Diagnostik atypischer HSV-Infektionsverläufe bzw. Komplikationen bei HSV-seropositiven Kindern. In diesen Fällen kommt der Virusisolierung aus Abstrichen oder Körperflüssigkeiten bzw. dem elektronenoptischen Nachweis von Viruspartikeln besondere Bedeutung zu.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 85 Kinder mit malignen Tumoren und Leukämien auf Antikörper gegen Viren der Herpesgruppe untersucht. Die höchste Durchseuchung wurde für das Epstein-Barr-Virus gefunden (71%), gefolgt vom Herpes simplex-Virus mit 49%. Auffallend niedrige Durchseuchungen bestanden für das Zytomegalie- und das Varizella-Zoster-Virus (je 19%). Deutliche Durchseuchungsunterschiede zwischen Tumor- und Leukämiegruppe wurden nur für CMV und VZV gefunden. Eine Korrelation von zunehmender Durchseuchung mit Viren der Herpesgruppe und Alter der Patienten war nicht feststellbar.

Die GMT-Werte lagen bei Leukämien insgesamt höher als bei Tumoren. Auffallend hohe EBV-GMT ergaben sich bei Patienten mit M.Hodgkin und ALL. Hohe CMV- und HSV-Antikörperspiegel wurden bei Medulloblastomen gefunden.

Die Titer waren in der Leukämiegruppe stabiler als bei Tumorpatienten. Ein Einfluß von Therapie oder Aktivität der Grundkrankheit war nicht sicher nachzuweisen.

Während der Studie traten 11 Serokonversionen auf, 2 davon verliefen klinisch stumm.

Von den während der Studie aufgetretenen Infektionskrankheiten - meist Luftwegsinfekten - wurden 80 (19%) ätiologisch geklärt. Davon waren 57% durch Viren verursacht.Insgesamt kamen 24 klinisch eindeutige HSV-Affektionen zur Beobachtung. Als HSV-Komplikationen wurden bei einem Leukämiepatienten ein ausgedehnter Herpes mit fraglicher HSV-Sepsis gesehen, außerdem 2 Enzephalitiden und eine Meningitis. Die HSV-Ätiologie dieser ZNS-Komplikationen konnte allerdings nicht bewiesen werden.

Akute Infektionen mit CMV, EBV und VZV führten je einmal zu einer Pneumonie bzw. Bronchitis. Todesfälle durch virale Erkrankungen wurden nicht gesehen.

Nur bei den Leukämien bestanden deutliche Unterschiede der Infektionshäufigkeit zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie. Während der Induktionsphase und ZNS-Bestrahlung sind leukämische Kinder am meisten infektionsgefährdet.

6. Literaturnachweis

1. Armstrong, D., Balakrishnan, S.L., Steger, L.,Yu, B., Stenzel, K.H.: Cytomegalovirus infections with viremia following renal transplantation. Arch.Int.Med. 127: 111-115 (1971).

2. Armstrong, D., Haghlin, M., Balakrishnan, S.L., Murphy, M.L.: Asymptomatic cytomegalovirus infection in children with leukemia. Am.J.Dis.Child 122: 404-407 (1971).

3. Armstrong, R.W., Gurwith, M.J., Waddell, D., Merigan, T.C.: Cutaneous interferon production in patients with Hodgkin's disease and other cancers infected with varicella or vaccinia. New Engl.J.Med. 283: 1182-1187 (1970).

4. Aston, D.L., Cohen, A., Spindler, M.A.: Herpesvirus hominis infection in patients with myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. Br.Med.J. 4: 462-465 (1972).

5. Ballas, S.K., Saidi, P., Coccia, P.: Infectious mononucleosis in asymptomatic Hodgkin's disease. J.Am.Med.Ass. 234(10): 1162-1163 (1975).

6. Band, P.R., Levine, P.H., Patwardhan, V.C., Shnitka, T.K. Pabst, H.F.: Immunity to Epstein Barr virus in Hodgkin's disease preceded by infectious mononucleosis. Can.Med. Assoc.J. 108: 183-186 (1973).

7. Bartsokas, S.K.: Windpocken unter Antimetaboliten- und Cortisontherapie. Monatsschr. Kinderheilk. 119: 178-180 (1971).

8. Benyesh-Melnick, M., Dessy, S.I., Fernbach, D.J.: Cyto-

megaloviruria in children with acute leukemia and in other children. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117: 624-630 (1964).

9. Brunell, P.A., Gershon, A.A., Hughes, W.T., Riley, H.D., Smith, J.: Prevention of varicella in high risk children - a collaborative study. Pediatrics 50: 718-722 (1972).

10. Cangir, A., Sullivan, M.P., Sutow, W.W., Taylor, G.: Cytomegalovirus syndrome in children with acute leukemia. Treatment with floxuridine. J.Am.Med.Ass. 201: 612-621 (1967).

11. Cappel, R., Klostersky, J.: Herpetic meningitis (type 1) in a case of acute leukemia. Arch.Neurol. 28: 415-416 (1973).

12. Carvalho, R.P.S., Evans, A.S., Frost, P., Dalldorf, G., Camargo, M.E., Jamra, M.: EBV infections in Brazil. I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. Int.J.Cancer 11: 191-201 (1973).

13. Catalano, L.W., Goldmann, J.M.: Antibody to herpesvirus hominis types 1 and 2 in patients with Hodgkin's disease and carcinoma of the nasopharynx. Cancer 29: 597-602 (1972).

14. Caul, E.O., Dickinson, V.A., Roome, A.P., Mott, M.G., Stevenson, P.A.: Cytomegalovirus infections in leukemic children. Int.J.Cancer 10: 213-220 (1972).

15. Chang, T.W., Weinstein, L.: Antiviral activity of Isoprinosine in vitro and in vivo. Am.J.Med.Sci. 265(2): 143-146 (1973).

16. Cox, F., Hughes, W.T.: Cytomegaloviremia in children with acute lymphocytic leukemia. J.Pediatr. 87(2): 190-194 (1975).

17. Davidson, R.J.L., Lessels, S.E.: Infectious mononucleosis in Hodgkin's disease. A further case report. Acta Haemat. 57: 152-155 (1977).

18. Deardorff, W.L., Gerber, P., Vogler, W.R.: Infectious mononucleosis in acute leukemia with rising Epstein-Barr virus antibody titers. Ann.Int.Med. 72: 235-240 (1970).

19. Diehl, V., Hegge, K., Kalden, J., Desselberger, U., Krull, P.: Immunologischer Status bei Hodgkinpatienten: Korrelation zu Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Titern. Blut 32(4): 279-284 (1976).

20. Dumont, J., Liabeuf, A., Henle, W., Feingold, N., Kourilsky, F.M.: Anti-EBV antibody titers in non-Hodgkin lymphomas. Int.J.Cancer 18: 14-23 (1976).

21. Editorial: Zoster in Hodgkin's disease. Br.Med.J.1972(3) 130-131 (1972).

22. Eggers, H.J., Neufahrt, A., Rolly, H.: Isoprinosine: Überprüfung seiner virushemmenden Wirkung in vivo und in vitro. Dtsch.Med.Wschr. 97: 1156-1159 (1972).

23. Evans, A.S.: E.B. virus antibody in systemic lupus erythematosus. Lancet 1: 1023-1024 (1971).

24. Evans, A.S., Naomi, F.R., Niedermann, J.C.: Raised antibody titres to E.B. virus in systemic lupus erythematosus. Lancet 1: 167-168 (1971).

25. Exadaktylos, P., Grävinghoff, J.: Möglichkeiten zur Be-

einflussung von Varizellen-Herpes zoster-Infektionen bei Leukosen im Kindesalter. Folia Haematol. 103(5): 660-671 (1976).

26. Faden, H.S., Bybee, B.L., Overall, J.C., Lahey, M.E.: Disseminated herpesvirus hominis infection in a child with leukemia. J.Pediatrics 90: 951-953 (1977).

27. Feldmann, S., Hughes, W.T., Daniel, C.B.: Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. Pediatrics 56: 388-397 (1975).

28. Feldmann, S., Hughes, W.T., Kim, H.Y.: Herpes zoster in children with cancer.Am.J.Dis.Child.126:178-184 (1973).

29. Feldmann, S., Webster, R.G., Suggs, M.: Influenza in children and young adults with cancer. Cancer 39: 350-353 (1977).

30. Fraumeni, J.F.: Infectious mononucleosis and acute leukemia. J.Am.Med.Ass. 215: 1159 (1971).

31. Freedman, M.H., Gilchrist, G.S., Hammond, G.D.: Concurrent infectious mononucleosis and acute leukemia. J.Am. Med.Ass. 214: 1677-1680 (1970).

32. Gahrton, G., Wahren, B., Killander, D., Foley, G.E.: Epstein-Barr and other herpesvirus antibodies in children with leukemia. Int.J.Cancer 8: 242-249 (1971).

33. Geiser, C.F., Bishop, Y., Myers, M., Jaffe, N., Yankee, R.: Prophylaxis of varicella in children with neoplastic disease: comparative results with zoster immune plasma and gamma globulin. Cancer 35: 1027-1030 (1975).

34. Gerber, P., Walsh, J.H., Rosenblum, E.N., Purell, R.H.:

Association of E.B. virus infection with the post-perfusion syndrome. Lancet 1: 593-596 (1969).

35. Goetz, O., Peller, P.: Die Bedeutung des Epstein-Barr Virus bei der Mononucleosis infectiosa und bei malignen Tumoren. Monatsschr.Kinderheilk. 119: 324-327 (1971).

36. Goffinet, D.R., Glatstein, E.J., Merigan, T.C.: Herpes Zoster-Varicella infections and lymphoma. Ann.Int.Med. 76: 235-240 (1972).

37. Goldmann, J.M., Aisenberg, A.C.: Incidence of antibody to EB virus, herpes simplex and cytomegalovirus in Hodgkin's disease. Cancer 26: 327-331 (1970).

38. Gotlieb-Stematsky, T.: Antibodies to EBV in patients with Hodgkin's disease and leukemia. Cancer 36: 1640-1645 (1975).

39. Gunkel, U., Kropp, H.: Herpes-Virus-Erkrankungen bei Kindern mit akuten Leukosen. Behandlung mit Cytosin-Arabinosid. Fortschr.Med. 92: 393-395 (1974).

40. Hanshaw, J.B., Weller, T.H.: Urinary excretion of cytomegaloviruses by children with generalized neoplastic disease. J.Pediat. 58: 305-311 (1961).

41. Heinemann, H.S., Breen, F.A.: Herpes simplex encephalitis in Hodgkin's disease. Cancer 36: 1344-1347 (1975).

42. Henle, G., Henle, W., Clifford, P., Diehl, V., Kafuko, G.W., Kirya, B.G., Klein, G., Morrow, R.H., Munube, G.M. R., Pike, P., Tukei, P.M., Ziegler, J.L.: Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. J.Nat.Cancer Inst. 43: 1147-1158 (1969).

43. Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr virus and human malignancies. Cancer 34: 1368-1374 (1974).

44. Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr virus related serology in Hodgkin's disease. Nat.Cancer Inst.Monogr. 36: 79-84 (1973).

45. Henle, W., Henle, G.: Evidence for an etiologic relation of the Epstein-Barr virus to human malignancies. Laryngoscope 87: 467-473 (1977).

46. Henle, W., Henle, G.: Evidence for an oncogenetic potential of the EBV. Cancer Res. 33: 1419-1423 (1973).

47. Henle, W., Henle, G., Burtin, P., Cachin, Y., Clifford, P., deShryver, A., de Thé, G., Diehl, V., Ho, H.C., Klein, G.: Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms and control groups. J.Nat.Cancer Inst. 44: 225-231 (1970).

48. Henson, D., Siegel, S.E., Fucillo, D.A., Matthew, E., Levine, A.S.: Cytomegalovirus infections during acute childhood leukemia. J.Inf.Dis. 126: 469-481 (1972).

49. Hesse, J., Andersen, E., Levine, P.H., Ebbesen, P., Holberg, P., Reisher, J.I.: Antibody to Epstein-Barr virus and cellular immunity in Hodgkin's disease and chronic lymphatic leukemia. Int.J.Cancer 11: 237-243 (1973).

50. Hesse, J., Levine, P.H., Ebbesen, P., Connelly, R.R., Mordhorst, C.H.: A case control study on immunity to two Epstein-Barr virus-associated antigens, and to herpes simplex virus and adenovirus in a population-based group of patients with Hodgkin's disease in Denmark 1971-1973. Int.J.Cancer 19(1): 49-58 (1977).

51. Hirshaut, Y., Glade, P., Octavio, L., Vier, B.D., Ainbender, E., Dvorak, B., Siltzbach,L.E.: Sarcoidosis, another disease associated with serologic evidence for herpes like virus infection. New Engl.J.Med. 283: 502-506 (1970).

52. Holy, J., Hrodek, O., Šrajer, J.: Herpesvirus group antibodies in children with Hodgkin's disease. Arch.Virol. 53: 221-233 (1977).

53. Howarth, C.B.: Recurrent varicella-like illness in a child with leukemia. Lancet 2: 342 (1974).

54. Johansson, B., Klein, G., Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr virus (EBV)-associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. I. Hodgkin's disease. Int.J. Cancer 6: 450-462 (1970).

55. Johansson, B., Klein, G., Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr virus (EBV)-associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. II. Chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic lymphoma. Int.J.Cancer 8: 475-486 (1971).

56. Kääriäinen, L., Klemola, E., Paloheimo, J.: Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious mononucleosis-like syndrome after transfusion. Br.Med.J. 1:1270-1272 (1966).

57. Kantor, G.L., Goldberg, L.S., Johnson, B.L., Derechin, M. M., Barnett, E.V.: Immunologic abnormalities induced by post-perfusion cytomegalovirus infection. Ann.Int.Med. 73: 553-558 (1970).

58. Klein, G.: The Epstein-Barr virus and neoplasia. New Engl.J.Med. 293:1353-1357 (1975).

59. Klotz, B.: Virusinfektionen bei zytostatisch behandelten Kindern: Durchseuchungsstudien mit Respirationsviren, Masern-, Mumps- und Rötelnvirus und HB_sAG mit klinischen Beobachtungen. Dissertationsschr. der Univ. München 1981.

60. Langenhuysen, M.M.A.C., Cazemier, T., Houwen, B., Brouwers, T.M., Halie, M.R., The, T.H., Nieweg, H.O.: Antibodies to Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and Australia antigen in Hodgkin's disease. Cancer 34: 262-267 (1974).

61. Levine, P.H., Ablashi, D.V., Bernard, C.W., Carbone, P. P., Waggoner, D.E., Malan, L.: Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Cancer 27: 416-421 (1971).

62. Levine, P.H., Merill, D.A., Bethlenfalvay, N., Dabich, L., Stevens, D.A., Waggoner, D.E.: A longitudinal comparison of antibodies to the Epstein-Barr virus and clinical parameters in chronic lymphocytic leukemia and chronic myelocytic leukemia. Blood 38: 479-484 (1971).

63. Levine, P.H., Stevens, D.A., Coccia, P.F., Dabich, L., Roland, A.: Infectious mononucleosis prior to acute leukemia: a possible role for the Epstein-Barr virus. Cancer 30: 875-880 (1972).

64. Lukes, R.J., Tindle, B.H., Parker, J.W.: Reed-Sternberg-like cells in infectious mononucleosis. Lancet 2: 1003-1004 (1969).

65. Luna, M.A., Lichtiger, B.: Disseminated toxoplasmosis and cytomegalovirus infection complicating Hodgkin's disease. Am.J.Clin.Pathol. 55: 499-505 (1971).

66. Luthardt, Th., Wehinger, H.: Varizellen-Zoster-Virus (VZV)-Infektionen. Verlauf, virologische Befunde und Behandlungsversuche bei gesunden und immunkompromittierten Kindern. Monatsschr.Kinderheilk. 124(5): 411-413 (1976).

67. Malpuech, G., Didier, J., Bezou, M.J., Raynaud, E.J., Cavaroc, M., Beytout, D.: Révélation simultanée d'une leukémie aiguë lymphoblastique et d'une mononucléose infectieuse. Pédiatrie 28: 447-452 (1973).

68. Mikus, J.P., Carrington, Ch.B., Gaensler, E.A.: Rapidly fatal cytomegalovirus pneumonia in Hodgkin's disease. Respiration 31: 439-448 (1974).

69. Miller, G.: Human lymphoblastoid cell lines (HLCL) and EBV: A review of their interrelationships and their relevance to the etiology of lymphoproliferative states in man. Yale J.Biol.Med. 43: 358-384 (1971).

70. Miller, G., Shope, T., Heston, L., O'Brien, R., Schwartz, A., Pearson, H.: Prospective study of Epstein-Barr virus infections in acute lymphoblastic leukemia of childhood. J.Pediatr. 80: 932-937 (1972).

71. Minarro, A., Linfante, E., Momesso, S., Rossi, A., Bienaimee, R., Gregorio, V., Sess, R.: Resultados obtenidos con el empleo de un antivirosico (NP 113) en diversas afecciones virales en pediatria. La Semana Medica (Argentina) 80: 362-372 (1973).

72. Morison, W.L.: Herpes simplex and herpes zoster in neoplasia. Lancet 1: 1293 (1974).

73. Muller, S.A.: Association of zoster and malignant disorders in children. Arch. Derm. 96: 657-664 (1967).

74. Muller, S.A., Hermann, E.C., Winkelmann, R.K.: Herpes simplex infections in hematologic malignancies. Am.J. Med. 52: 102-114 (1972).

75. Neimann, P.E., Wassermann, P.B., Wentworth, B.B., Kao, G.F., Lerner, K.G., Storb, R., Buckner, C.D., Clift, R. A., Fefer, A., Fass, L., Glucksberg, H., Thomas, E.D.: Interstitional pneumonia and cytomegalovirus infection as complications of human marrow transplantation. Transplantation 15: 478-485 (1973).

76. Niedermann, J.C., Evans, A.S., Subrahmanyan, L., McCollum, R.W.: Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. New Engl.J.Med. 282: 361-365 (1970).

77. Obrecht, P., Schmitz, H., Westerhausen, M.: Untersuchungen über Antikörper gegen das Epstein-Barr (EB)- und Cytomegalievirus (CMV) bei Hämoblastosen und maligen Tumoren. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77: 754-760 (1971).

78. Peller, P.: Zytomegalievirus-Infektion bei normaler und gestörter Immunität. Fortschr.Med. 94: 1631-1637 (1976).

79. Prager, D., Bruder, M., Sawitzky, A.: Disseminated varicella in a patient with acute myelogenous leukemia. Treatment with cytosin-arabinoside. J.Pediatr. 78:321-323 (1971).

80. Price, R., Chernick, N.L., Horta-Barbosa, L., Posner,J. B.: Herpes simplex encephalitis in an anergic patient. Am.J.Med. 54: 222-228 (1973).

81. Prince, A.M.,Szmuness, W., Millian, S.J., David, D.S.: A serologic study of cytomegalovirus infections asso-

ciated with blood transfusions. New Engl.J.Med. 284: 1125-1131 (1971).

82. Rosen, P., Hajdu, S.I.: Visceral herpesvirus infections in patients with cancer. Am.J.Clin.Pathol. 56: 459-465 (1971).

83. Ross, C.A.: Herpesvirus infection and cancer. Lancet 1: 1427 (1975).

84. Rinker, C.T., McGraw, J.P.: Cytomegalic inclusion disease in childhood leukemia. Cancer 20: 36-39 (1967).

85. Runne, U.: Chronisch persistierender cutaner Herpes simplex bei chronischer myeloischer Leukämie und Antikörpermangelsyndrom. Zeitschr. f. Hautkrankh. 50: 815-816 (1975).

86. Salvador, A.H., Harrison, E.G., Kyle, R.A.: Lymphadenopathy due to infectious mononucleosis: It's confusion with malignant lymphoma. Cancer 27: 1029-1040 (1971).

87. Schimpff, S., Serpick, A., Stoler, B., Rumack, B., Mellin, H., Joseph, J.M., Block, J.: Varicella-zoster infection in patients with cancer. Ann.Int.Med. 76: 241-254 (1972).

88. DeSchryver, A., Klein, G., Henle, G., Henle, W., Cameron, H.M., Santesson, L., Clifford, P.: EB virus associated serology in malignant disease: antibody levels to viral capsid antigens (VCA), membrane antigens (MA) and early antigens (EA) in patients with various neoplastic conditions. Int.J.Cancer 9: 353-364 (1972).

89. Seidel, S.: Untersuchungen über VCA-Antikörper der IgG- und der IgM-Klasse gegen das Epstein-Barr-Virus bei

menschlichen Tumoren. Dissertationsschr. der Univ. München 1977.

90. Shaukat, M.S.: Herpes zoster induced urinary retention in Hodgkin's disease. Am.J.Med.Sci.269(3): 399-401 (1975).

91. Simone, J.V., Holland, E., Johnson, W.: Fatalities during remission of childhood leukemia. Blood 39:759-770 (1972).

92. Soucek, H., Mutz, J.: Zytomegalievirus-Erkrankung im Verlaufe einer Histiozytosis X. Wien.Klin.W.schr. 87: 615-617 (1975).

93. Stepina, V.N., Gourtsevicz, V.E., Mazurenko, N.P., Yarymova, N.M., Kaverznyeva, M.M., Lorye, Y.I.: Humoral antibodies to the capsid antigen of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Neoplasma 23(5): 523-532 (1976).

94. Sternberg, T.H., Macotela Ruiz, E.: Tratamiento del herpes zoster y herpes simplex con Isoprinosina. Pensa Medica Mexico 37: 159-160 (1972).

95. Stevens, D.A.: Concurrent mononucleosis and leukemia. J.Am.Med.Ass. 215: 1159-1160 (1971).

96. Stevens, D.A., Levine, P.H., Lee, S.K., Souley, M.J., Waggoner, D.E.: Concurrent infectious mononucleosis and acute leukemia. Am.J.Med. 50: 208-217 (1971).

97. Sullivan, M.P., Hanshaw, J.B., Cangir, A., Butler, J.J.: Cytomegalovirus complement fixation antibody levels of leukemic children. J.Am.Med.Ass. 206: 569-574 (1968).

98. Sumaya, C.V., Henle, W., Smith, M.H.D., LeBlanc, D.: Seroepidemiologic study of Epstein-Barr virus infections in a rural community. J.Inf.Dis. 131: 403-408 (1975).

99. Sutton, R.N.D., Marston, S.D., Pullen, H.J.M., Darby, C.W., Evans, D.I.K., Emond, R.T.D.: Antibodies to Epstein-Barr and other viruses in children with acute lymphoblastic leukemia. Arch.Dis.Child. 49: 540-543 (1974).

100. Sutton, R,N.D., Darby, C.W., Gumpel, S.M.: Cytomegalovirus infection in childhood leukemia. Br.J.Haematol. 20: 437-442 (1971).

101. De Thé, G., Geser, A.: NPC, recent studies and an outlook for viral etiology.Cancer Res. 34: 1196-1203 (1974).

102. Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer,A., Johnson, F.L., Neimann, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H., Buckner, C.D.: Bone-marrow transplantation. New Engl.J.Med. 292: 895-902 (1975).

103. Tischendorf, P., Shramek, G.J., Balagtas, R.C., Deinhardt, F., Knospe, W.H., Noble, G.R., Maynard, J.E.: Development and persistence of immunity to EBV in man. J.Inf.Dis. 122: 401-409 (1970).

104. Wahren, B., Carlens, E., Espmark, Å., Lundbeck, H., Löfgren, S., Madar, E., Henle, G., Henle, W.: Antibodies to various herpesviruses in sera from patients with sarcoidosis. J.Nat.Cancer Inst. 47: 747-755 (1971).

105. Weiden, P.L., Schuffler, D.: Herpes esophagitis complicating Hodgkin's disease. Cancer 33: 1100-1102 (1974).

106. Wentworth, B.B., Alexander, E.R.: Seroepidemiology of infections due to members of the herpesvirus group. Am. J.Epidemiol. 94(5): 496-507 (1971).

107. Wertheim, P., Voute, P.A.: Neuroblastoma, Wilms' tumor, and cytomegalovirus. J.Nat.Cancer Inst.57:701-703 (1976).

108. Whitley, R.J., Soong, S., Dolin, R., Galasso, G.J., Ch'ien, L.T., Alford, Ch.A.: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. New Engl.J.Med. 297: 289-294 (1977).

109. Whitley, R.J., Ch'ien, L.T., Dolin, R., Galasso, G.J., Alford, Ch.A.: Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. New Engl.J.Med. 294: 1193-1199 (1976).

110. Wilson, J.F., Marsa, G.W., Johnson, R.E.: Herpes zoster in Hodgkin's disease. Cancer 29: 461-465 (1972).

111. Zeile, G., Roux, A., Gamm, H.: Herpes zoster bei splenektomierten Patienten mit M.Hodgkin. Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med. 82: 1614-1616 (1976).

112. Ziegler, J.L., Andersson, M., Klein, G., Henle, W.: Detection of Epstein-Barr virus DNA in American Burkitt lymphoma. Int.J.Cancer 17: 701-706 (1976).

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Peller, danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung im Verlauf der Arbeit. Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Otmar Goetz für seine verständnisvolle Beratung, den medizinisch technischen Assistentinnen des Viruslabors und allen an der Studie beteiligten Klinikärzten für ihre Hilfe bei den serologischen und klinischen Untersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 2. August 1954 wurde ich als erstes Kind des Industriemeisters Josef Elsner und seiner Frau Marianne, geb. Zitzelsberger, in München geboren.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Söcking. 1965 trat ich in den neusprachlichen Zweig des Gymnasiums Starnberg ein, wo ich 1974 das Abitur bestand.
Im Herbst 1974 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Im August 1976 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im November 1980 das Staatsexamen in Medizin.